



Медицински Университет-Варна  
„Проф.д-р Параскев Стоянов“  
Медицински Факултет  
Катедра по инфекциозни болести, паразитология и  
дерматовенерология.

Д-р Женья Красиминова Димитрова-Михнева

**Патогенетични фактори и коморбидитет при себореен дерматит.  
Роля на витамин Д.**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд  
за присъждане на научна и образователна степен  
„Доктор“  
Научна специалност Дерматология и венерология

**Научен ръководител:**  
Доц. д-р Стефанка Рачева

**Официални рецензенти:**  
  
Чл. кор. проф.д-р Николай Цанков  
  
Проф. д-р Соня Марина

Варна, 2017

Дисертационният труд съдържа 169 страници, онагледен е с 50 таблици и 13 фигури. Книгописът включва 398 заглавия, 3 от които на кирилица и 395 на латиница.

Докторантът е асистент в УНС –Дерматовенерология на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен към защита пред научно жури от разширен катедрен съвет на Катедрата по Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология на Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна на 5.06.2017г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на

.....В

.....

...

от ..... часа на открито заседание на научното жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна на адрес:[www.mu-varna.bg](http://www.mu-varna.bg)

## СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ .....	7
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	9
РЕЗУЛТАТИ.....	15
ОБСЪЖДАНЕ .....	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	63
ИЗВОДИ .....	66
ПРИНОСИ .....	68
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	69

## СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

СД-себореен дерматит

1,25(ОН)<sub>2</sub>Д – 1,25-дихидроксивитамин Д

25(ОН)Д – 25-хидроксивитамин Д

ИТМ-индекс на телесна маса

ИТ- индекс на тежест

ДВР-витамин Д свързващ протеин

МЕД-минимална еритемна доза

7 ДНС- 7-дехидрохолестерол

РКП -рандомизирани клинични проучвания

РТН-паратхормон

## ВЪВЕДЕНИЕ

Себорейният дерматит е заболяване засягащо значителна част от населението на света. Тъй като ангажира участъци от кожата, които имат важно значение при осъществяване на междуличностните взаимоотношения, то може в значима степен да повлияе на усещането за здраве, привлекателност и евентуална стигматизация на страдащите от това заболяване. В последните години се провеждат все повече проучвания, които доказват влиянието на състоянието върху самооценката, психо-емоционалното състояние и качеството на живот на засегнатите индивиди.

Макар че себорейният дерматит е описан още през деветнадесети век, все още няма еднозначни критерии за поставяне на диагнозата и оценката на клиничната находка при това заболяване, което прави и резултатите от клинично-епидемиологичните проучвания върху него трудно съпоставими. Все още неизяснени остават и патогенетичните механизми на себорейния дерматит. Неясната етиология и патогенеза на състоянието прави трудно лечението, което по-скоро е насочено към овладяване на обострянията отколкото към намаляване честотата на рецидивите.

Традиционно заболяването се свързва със свръххормонализацията в себорейните зони и хиперпролиферацията на дрождите от род *Malassezia*. Проучвана е и ролята на дисфункции на нервната и имунната система като патогенетични механизми на състоянието. В последните години се натрупват все повече данни свързващи появата на себорейния дерматит с индивидуални особености на засегнатите субекти като наследственост, бариерна функция на кожата, роля на оксидативния стрес и биомолекулярни промени в медиаторите на възпалението.

Класически разглеждан като регулатор на калциевият метаболизъм, витамин Д става отново актуален за научната общност във връзка с откритите некалциемични ефекти на неговият метаболит 1,25-дихидроксивитамин Д (1,25(ОН)<sub>2</sub>Д). Установени са витамин Д рецептори в множество клетъчни типове и са потвърдени антипролиферативните и имуномодулаторни му действия. Днес се знае, че витамин Д влияе на експресията на над 200 гена имащи значение за предразположеността на индивидите към някои автоимунни, инфламаторни и неопластични заболявания. Тези открития са последвани от множество проучвания върху витамин Д статуса както в общата популация така и при пациенти с различни заболявания. Установява се, че голяма част от населението по света е с ниски стойности на серумен витамин Д, което се свързва с множество последствия за общото здраве на засегнатите индивиди.

В последните години се изясни ролята на витамин Д в регулацията на различни кожни функции включително на мастната секреция, бариерната функция на кожата и имунните процеси в нея. Това повиши интереса към този витамин както като участник в патогенезата, така и като терапевтична възможност при множество кожни заболявания. Доказаното влияние на витамин Д върху някои от предполагаемите етиологични фактори на себореен дерматит като омазняване, интегритет на епидермалната бариера и имунна дисрегулация в кожата насочи интереса ни към проблема за витамин Д статуса при пациентите със себореен дерматит. Описаното зимно влошаване на състоянието както и данните за терапевтичен ефект от приложението на витамин Д аналози при пациенти със себореен дерматит и себориазис също дават основание за изследване значението на този произвеждан в кожата стероиден хормон. Установяването на серумните нива на 25-хидроксивитамин Д (25(ОН)Д) при пациентите със себореен дерматит би могло да се отрази както на разбирането за патогенезата и коморбидността при заболяването, така и да разширитерапевтичните възможности по отношение на този значим дематологичен проблем. Насоченото изследване на серумен витамин Д би могло да даде възможност за предвиждане на множество здравни рискове произтичащи от евентуален витамин Д дефицит при пациентите със себореен дерматит и тяхната навременна профилактика.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Изследване на някои патогенетични фактори, кожна коморбидност и серумно ниво на витамин Д при пациенти със себореен дерматит. Проучване на ефекта на локално приложен холекалциферол и субституиране на витамин Д дефицит върху протичането на себореяния дерматит.

### Задачи

#### 1 Клинично проучване

1. 1 Проучване на възраст, пол, давност, начало, локализация на болестните изменения, фототип, индекс на телесна маса и анамнеза за фамилност и сезонно влошаване при амбулаторни пациенти със себореен дерматит. Търсене на зависимост между тежест на клиничната картина и честотата на рецидивите на себореяния дерматит и изследваните фактори.

1.2 Проучване на кожната коморбидност при пациенти със обострен себореен дерматит преминали през амбулаторен дерматологичен кабинет. Съпоставка на получените данни за кожната заболяемост с контролна група и честотата на същите кожни заболявания при последователно преминали за една календарна година през дерматологичния кабинет пациенти.

2 . Проучване на серумните нива на 25-хидрокси витамин Д при пациенти с обострен себореен дерматит преминали през амбулаторен дерматологичен кабинет за периода 2012-2013 и 2015-2017.

2.1 Изследване на зависимостта между нивото на серумен 25-хидроксивитамин Д при пациенти с обострен себореен дерматит и фактори влияещи на нивата на серумен витамин Д като възраст, пол, сезон на изследване, индекс на телесна маса и фототип.

2.2 Анализ на корелацията между нивото на серумен 25-хидрокси витамин Д при пациенти с обострен себореен дерматит и тежестта на клиничната изява, давност, честотата на рецидивите и данните за фамилност и сезонност на обостряне на заболяването

#### 3.Терапевтично проучване

3.1 Изследване на ефекта на локален холекалциферол върху лицеви лезии при пациенти със себореен дерматит

3.2 Проучване на противорецидивния ефект на витамин Д  
субституиране при пациенти със себореен дерматит с установен  
витамин Д дефицит.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на наблюдение са 225 пациенти със себореен дерматит от град Варна и Провадия преминали през дерматологичен кабинет на Медицински център „Царица Йоанна“ – Провадия и „Сити клиник“ – Варна за периода 2012-2013 г и 2015-2017 г.

### 1. Клинично изследване

#### 1.1 Проучване на тежест, давност, честота на рецидиви, фамилна обремененост, кожна коморбидност и фактори влияещи върху протичането на себореен дерматит

Критерии за включване: възраст над 18 години, еритем и десквамация по скалпа, себорейните зони на лицето, ретроаурикуларно, във външния слухов канал, престернално, интерскапуларно или в големите гънки на тялото.

Анамнестичните данни събрани от пациентите включват давност на заболяването, средна честота на рецидивите годишно, обичайна локализация на лезиите, сезонно влошаване, фамилна обремененост, придружаващи заболявания. От изследването са изключени всички пациенти при които диагнозата себореен дерматит не е категорична.

Тежестта на клиничните прояви се оценява според установените еритем и десквамация като: 0-липсваща, 1- леко изразена, 2-тежко изразена за всяка зона от кожата в който се намират патологични изменения. Така получения цифров израз на тежестта на клиничната находка се нарича „индекс на тежест“ (ИТ) на заболяването (таблица 1). Стойността на индекса варира от 1 до 36. Цифровият израз на тежестта на заболяването, освен че дава възможност обективно да се сравни степента на клинична изява, прави по-точна статистическата обработка при търсенето на корелация между този показател и други променливи като възраст, честота на рецидиви, серумно ниво на витамин Д.

	Еритема 0	Еритема 1	Еритема 2	Десквамация 0	Десквамация 1	Десквамация 2
Скалп						
Чело,Вежди						
Назолабиални и гънки						
Брадика						
Слухов канал						
Ретроаурику ларно						
Престерналн о						
Интерскапу- ларно						
Големи гънки						

Таблица 1 Изчисляване на индекс на тежест на себореен дерматит

1.2 Определяне на индекс на телесна маса (ИТМ) чрез разделяне на теглото на ръста в метри на втора степен:  $ИТМ = \text{тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$

Според стойността на ИТМ пациентите се класифицират като :

- пациенти с поднормено тегло  $ИТМ < 19$
- пациенти с нормално тегло  $ИТМ 19-24$
- пациенти с наднормено тегло  $ИТМ 25-30$
- пациенти със затлъстяване  $ИТМ > 30$

1.3 Определяне на фототипа на изследваните пациенти според класификацията на Fitzpatrick

1.4 Изследване на кожна коморбидност

Като коморбидни по отношение на себореяния дерматит се разглеждат установените при изследваните 225 пациенти придружаващите себореяния дерматит кожни заболяванията с хроничен и хронично-рецидивиращ ход.

1.4.1 Сравняване на данните за кожна коморбидност при пациентите с обострен себореен дерматит спрямо честотата на откритите хроничните кожни състояния при група от 120 контроли. В

контролната група са включени индивиди преминали през амбулаторен дерматологичен кабинет по повод издаване на медицински свидетелства за брак и работа, както и по повод меланоцитни невуси, телеангиектазии и cherry хемангиоми. Субектите в тази група са подбрани по пол и възраст, така че да съответстват на полово-възрастовата структура на групата изследвани пациенти със себорееен дерматит.

1.4.2 Съпоставка на данните за кожна коморбидност при пациентите със себорееен дерматит с честотата на същите кожни заболявания при 1215 последователно преминали през амбулаторен кабинет по кожни заболявания на МЦ „Сити Клиник –Варна“ пациенти за периода от януари до декември 2016г.

## 2. Изследване на на серумен 25-хидроксивитамин Д при пациенти с обострен себорееен дерматит.

В проучването са включени 110 пациенти с обострен себорееен дерматит на възраст над 18 години (49 жени и 61 мъже). Измерването на нивото на 25(ОН)Д е осъществено в лаборатория „Статус“ –гр. Варна чрез електрохемилюминесцентен имуноанализ (ECLIA) Elecsys 2010 (Roche).

2.1 Търсене на корелация между нивото на серумен 25 (ОН) Д и възраст, пол, сезон на екзацербация, ИТМ и фототип на пациентите.

2.2 Изследване на зависимостта между нивото на серумен 25 (ОН) Д и тежест на клиничната картина, честота на рецидивите, давност на себорейния дерматит, данни за сезонно влошаване и фамилна обремененост на проучените пациенти.

## 3. Терапевтично изследване

3.1 Изследване на ефекта на локален холекалциферол върху лицеви лезии на себорееен дерматит по при пациенти с установен витамин Д дефицит

42 пациенти (24 мъже и 18 жени) на възраст от 18 до 67 години

Включващи критерии: еритем и/или десквамация в Т-зоната на лицето. Установени серумни нива на 25(ОН) витамин Д под 30ng/ml.

Исключващи критерии : тежки хронични заболявания включително хронични бъбречни, чернодробни, сърдечно-съдови и ендокринни заболявания, гастроинтестинални заболявания свързани с малабсорбция, неоплазии. Бременност и кърмене. Прием на витамин Д или калциеви препарати по време на изследването. Използване на

други локални средства върху лицето включително емолиенти, кортикостероиди, калциневринови инхибитори, антимиотици и други козметични средства. Излагана на УВ лъчение: солариум, морски бани, кабинети за физикална терапия.

Дизайн на изследването:

- Оценка на тежестта на клиничните изяви на пациентите според степента на еритема и десквамацията като 0-липсваща, 1- леко изразена, 2-тежко изразена за всеки участък от кожата на лицето в който се намират болестни лезии. Така получения цифров израз на тежестта на заболяването (модифициран за лицето индекс на тежест) варира от 1 до 16.
- Определяне на нивото на серумен 25 (ОН) витамин Д чрез електрохемилюминесцентен имуноанализ (ECLIA) Elecsys 2010 (Roche).
- Предоставяне на пациентите на флакон с 30 капки локален холекалциферол разтворен в средноверижни триглицериди (Vitamin D baby Jameson). Препаратът е регистриран като разтвор предназначен за орален прием на витамин Д при бебета и новородени, като може да бъде използван и чрез директно нанасяне върху оралната мукоза на детето или върху ареолата на кърмещата майка. Всяка капка от използвания разтвор съдържа 400 IU холекалциферол.
- Инструктиране на пациентите за нанасяне на 3 капки разтвор (1200 IU) върху всички лезии на себорееен дерматит по челото, веждите, назолабиалните гънки и брадичката веднъж дневно.
- Оценяване на обективната находка на осмия ден от началото на приложението на локален холекалциферол.
- Контролен преглед 30 дни след края на локалните апликации за установяване на кожния статус и анамнестични данни за рецидив на заболяването.

Всички пациенти са попълнили информирано съгласие за участие в изследването.

3.2 Прочване на ефекта от субституиране с витамин Д върху честотата на рецидивите на пациенти със себорееен дерматит с установен витамин Д дефицит

32 пациенти (16 мъже и 16 жени) на възраст от 18 до 64 години

Изследването е проведено от месец септември до май за да се изключи излагане на големи дози УВ радиация.

Включващи критерии : пациенти над 18 години със себореен дерматит и установени нива на серумен 25(ОН)Д под 30ng/ml. Повече от 6 рецидива годишно по анамнестични данни. Давност на заболяването повече от една година.

Исключващи критерии : тежки хронични заболявания включително хронични бъбречни, чернодробни, сърдечно-съдови и ендокринни заболявания, гастроинтестинални заболявания свързани с малабсорбция или неоплазии. Бременност и кърмене. Прием на витамин Д или калциеви препарати по време на изследването. Използване на емолиенти, локални или системни кортикостероиди, калциневринови инхибитори, локални и системни антимиотици, лечебни шампоани и други козметични средства освен в периодите на обостряне до затихване на клиничните прояви. Излагана на УВ лъчение : солариум , морски бани, кабинети за физикална терапия.

Дизайн на изследването:

- Оценка на тежестта на клиничната находка и регистриране на анамнестични данни за честота на рецидивите на себореен дерматит годишно.
- Инструктиране на пациентите за прием на 4 капки (1600 IU) холекалциферол дневно за период от 3 месеца.
- Предоставяне на анкетни карти за отбелязване на честотата и продължителността на рецидивите на себореен дерматит по време проучването.
- Обработка на данните за честота на екзацербациите от получените от пациентите анкетни карти.

Всички пациенти са инструктирани да потърсят контакт с изследователя при настъпване на нежелани реакции и са попълнили информирано съгласие.

#### 4.Статистически анализ на получените данни

За статистическа обработка на получените резултати е използван статистически пакет IBM SPSS за Windows, версия 19.0. Приложени са следните статистически методи:

#### 4.1 Дескриптивен анализ

- Честотен анализ на качествени променливи величини – изчисляване на абсолютни и относителни честоти.
- Вариационен анализ на количествените променливи – изчисляване на средна величина, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната величина, 95% доверителен интервал.

#### 4.2 Параметрични методи

- t-тест на Student – за сравнение на средни аритметични стойности
- Дисперсионен анализ (ANOVA) – за сравнение на повече от две средни стойности
- Корелационен анализ – за откриване на асоциативни връзки между две променливи

#### 4.3 Непараметрични методи

- Критерий  $\chi^2$  на Pearson за анализ на категорийни променливи величини
- Метод на Kolmogorov-Smirnov за проверка на нормалност на разпределението на количествена променлива

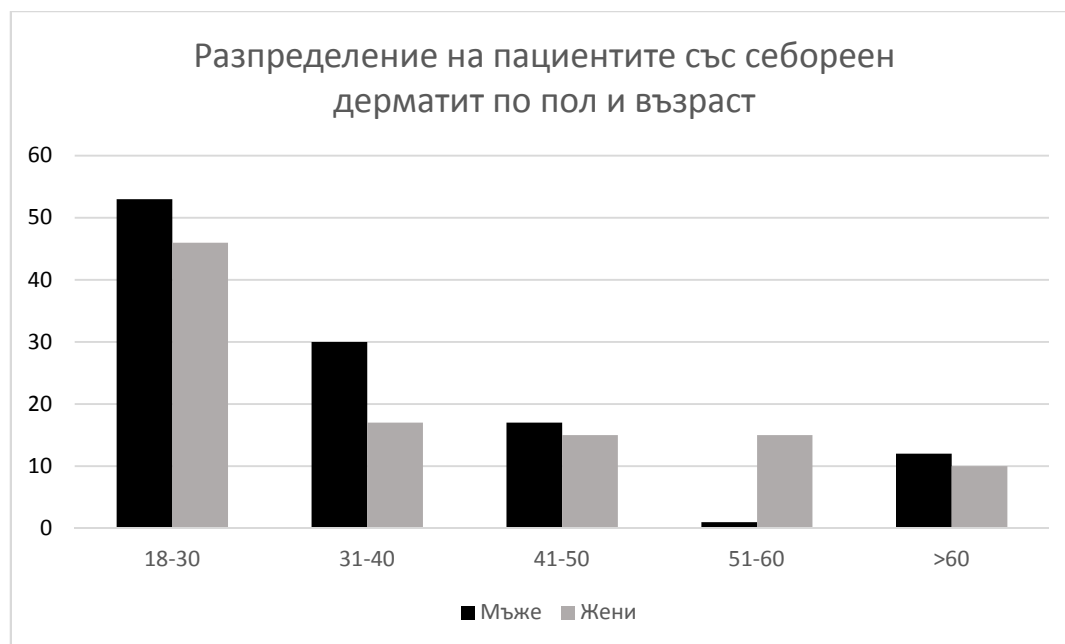
За статистически достоверни са приемани разлики, при които  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

### 1. Клинико-епидемиологично проучване:

#### 1.1 Разпределение на прегледаните пациенти по възраст и пол

От изследваните 225 болни 122 (54,2%) са мъже и 103 (45,7%) са жени. На фигура 1 е показано разпределението по възраст и пол на всички 225 прегледани пациенти с обострен себореен дерматит.



Фигура 1

При мъжете най-висока е честотата на засягане във възрастовите групи 18-30 и 31-40 години. При жените също се намира най-висока заболяемост от себореен дерматит във възрастта до 30 години. Разпределението в другите възрастови групи обаче е значително по равномерно в сравнение с мъжете.

Анализът на зависимостта на заболяемостта от себореен дерматит от възрастта и пола показва, че мъжете са засегнати в по-висок процент от заболяването. И при двата пола най-голяма е групата пациенти под 30 години (общо 99 болни или 43,6% от всички прегледани) следвана от пациенти на възраст 31-40 и 41-50 (20,9% и 14,3% съответно). Докато при жените се намира тенденция за намаляване броя на пациентите с възрастта, при мъжете има слабо завишаване на относителния дял засегнати пациенти над 60 години.

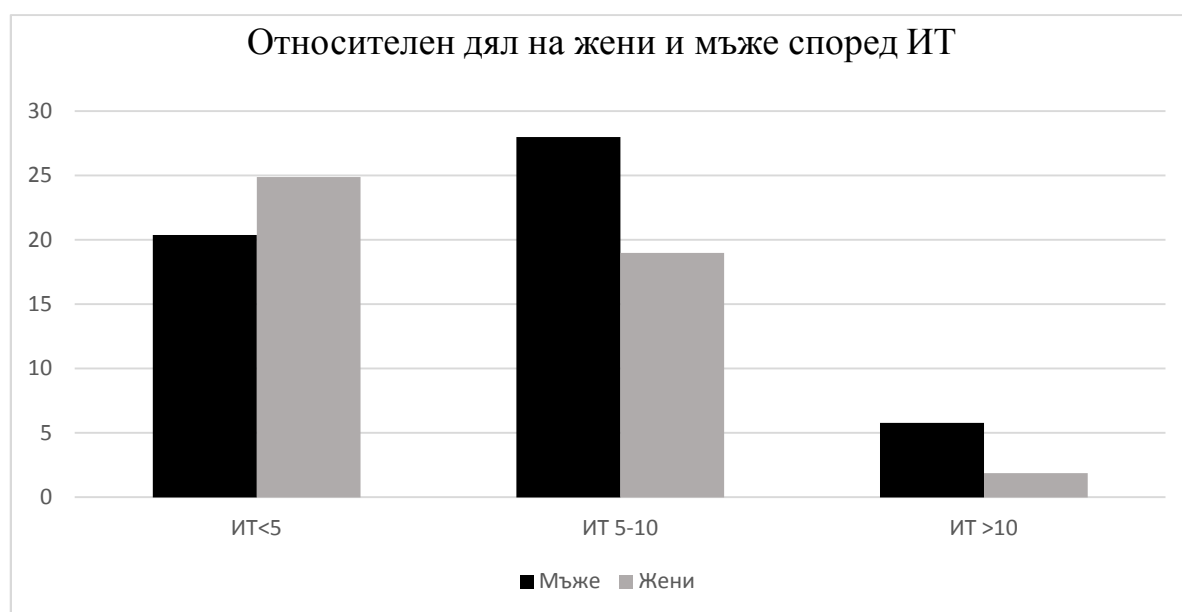
## 1.2 Тежест на клиничните изяви

### 1.2.1 Връзка между индекс на тежест и пол на пациентите със себореен дерматит

Средният индекс на тежест (ИТ) на всички изследвани 225 пациенти е 5,51. При мъжете средната стойност на този показател е 6,06 в сравнение с 4,86 при жените. Като леко протичащ себореен дерматит се разглежда този, при който ИТ е  $<5$ , като умерен - ИТ между 5 и 10 и тежък - ИТ  $>10$ .

Докато при жените най-голям е относителния дял на пациентите с ИТ  $<5$  (54,4% от изследваните жени), то при мъжете най-висок е процента на пациентите с умерена тежест на клиничната картина (51,6% от мъжете).

Най-изразена е разликата в относителния дял на пациентите по пол при тежките форми на себореен дерматит, като при мъжете се намира той е три пъти по-висок от този при жените (5,8% и 1,9% съответно). На фигура 2 е представен относителния дял на мъже и жени с леко, умерено и тежко протичане на себореяния дерматит.



Фигура 2

### 1.2.2 Връзка между индекс тежест и възраст на пациентите със себореен дерматит

Сравнението на средните стойности на индексът на тежест при пациентите от мъжки и женски пол показва по-ниски стойности при пациентите от женски пол във всички възрастови групи (таблица 2).



Възрастова група	Ср.ст-т.индекс тежест жени	Ср.ст-т.индекс тежест мъже	Ср.ст-т.индекс тежест общо
<30	4,98	5,55	5,28
31-40	4,71	6,43	5,81
41-50	5,73	6,94	6,38
51-60	4,07	6,2	4,92
>60	4,5	6	5,32

Таблица Средни стойности на ИТ при мъже и жени по възрастови групи

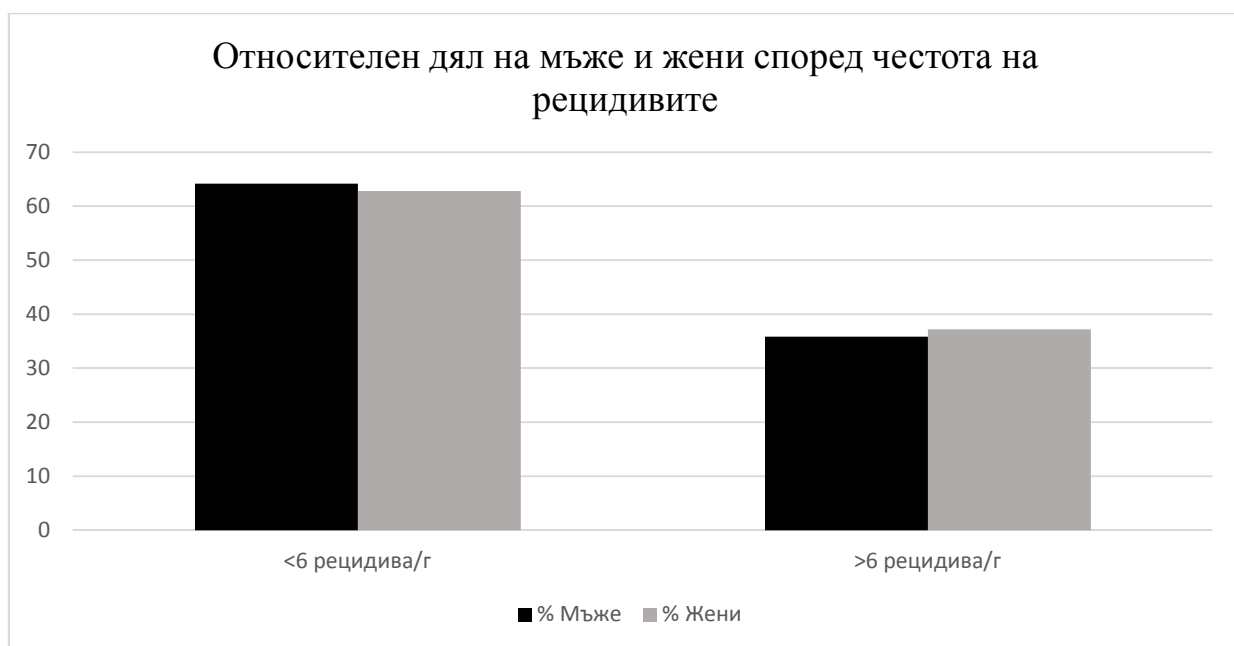
Най-тежка клинична изява на себорееен дерматит показва възрастовата група 41-50 години както при жените (ср. ст-т на ИТ=5,73) така и при мъжете (ср. ст-т на ИТ=6,94). Докато при мъжете следващи по среден ИТ са възрастовите групи 31-40, 51-60 и над 60 години, то при жените са тези под 30 и 31-40 години. Сравняването на средните стойности на ИТ чрез ANOVA Scheffe Post Hoc Tests не установява статистически значима разлика в ИТ между отделните възрастови групи пациенти ( $p > 0,05$ ). От получените данни може да се заключи, че не се намира еднопосочна корелация между възрастта и ИТ на заболяването.

### **1.3 Честота на рецидивите на себорееен дерматит**

#### **1.3.1 Връзка между честота на рецидивите и пол на пациентите със себорееен дерматит**

Средната честота на рецидивите за година при всички изследвани пациенти е 6,05, като средната стойност за жените е 5,95, а за мъжете 6,14. Според броя на екзацербациите за година пациентите са разделени на две групи- с ниска (6 или по-малко от 6 годишно) и с висока честота на рецидиви (повече от 6 годишно). В това изследване са включени само пациенти при които давността на заболяването е над дванадесет месеца-187 лица (78 жени и 109 мъже).

Относителния дял на пациенките с ниска честота на рецидиви е 62,8%, а при мъжете е 64,2%. Следователно мъжете и жените не се различават значително по честота на рецидивите, като в цялата група изследвани пациенти преобладават тези с 6 или по-малко от 6 рецидива годишно (фигура 3).



Фигура 3

### 1.3.2 Връзка между честота на рецидивите и възраст на пациентите със себореен дерматит

За най-висока честота на рецидиви на заболяването съобщават пациентките от 41 до 50 години и над 60 години, като средната стойност в тези възрастови групи надхвърля тази на мъжете. Средните стойности на другите възрастови групи са много близки. При мъжете най-високи и много близки са данните за честота на рецидиви във възрастовите групи 31-40 и 41-50 години. Анализът на резултатите налага извода, че няма еднозначна корелация между възрастта и честотата на рецидивите на себорейния дерматит. Разгледана независимо от пола, средната стойност на честота на рецидиви годишно е най-висока във възрастовата група 41-50 години, следвана от тази на пациентите над 60 г и между 31 и 40 години (таблица3).

Възрастова група	Ср.ст.честота на рецидиви-жени	Ср.ст.честота на рецидиви-мъже	Ср.ст. честота на рецидиви общо
<30	5,48	5,79	5,65
31-40	5,41	6,63	6,19
41-50	7,67	6,71	7,16
51-60	5,53	5,6	5,56
>60	7,1	6,04	6,52

Таблица 3 Средни стойности на честота на рецидиви според пола и възрастовата група на пациентите

#### 1.4 Начало на заболяването при пациентите със себорейен дерматит.

Средната възраст на която се е проявило за първи път заболяването при изследваните пациенти е 31,03 години. Мъжете показват по-ранно начало на заболяването в сравнение с жените (средна стойност 28,9 и 33,6 съответно).

Разпределението на изследваните лица в три групи – ранно начало (преди навършване на 20 години), късно начало (след 40 години) и група при която заболяването дебютира между 20 и 40 години, показва че най-често заболяването се проявява във възрастта между 20 и 40 години както при мъжете така и при жените (таблица 4).

	Ср.възраст	Начало на възраст <20г (бр.пациенти)	Начало на възраст 20-40 (бр.пациенти)	Начало на възраст >40 (бр.пациенти)	Ср ст. за дебют
Жени	38,2	27 (26,2%)	48 (46,6%)	28 (27,2%)	33,6
Мъже	36,4	39 (32%)	64 (52,5%)	19 (15,5%)	28,9
Общо	37,2	66	112	47	31,03

Таблица 4 Разпределение на пациентите според начало на заболяването.

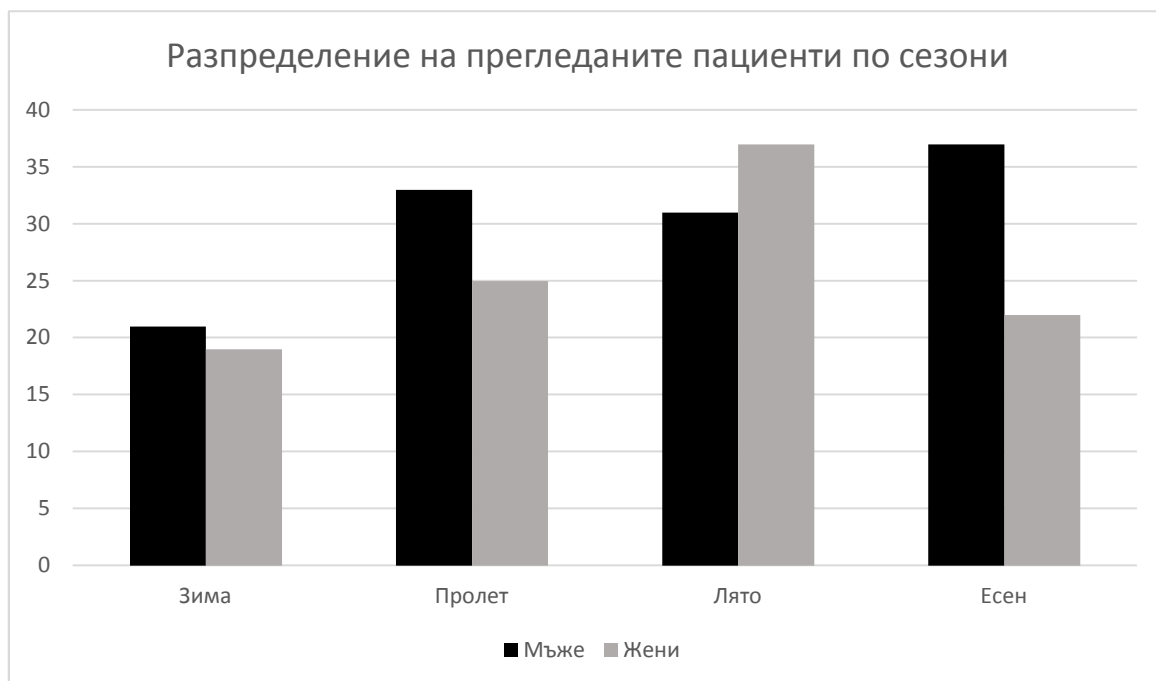
Оценката на връзката между начало на заболяването и тежестта на протичане намира малки различия в средния ИТ и честота на рецидиви (таблица 5). Следователно тежестта на клиничните изяви на себорейния дерматит слабо се влияят от възрастта на която се проявява за първи път заболяването

Първа проява	Ср.ст.ИТ жени	Ср.ст.ИТ мъже	Ср.ст.ЧР жени	Ср.ст ЧР мъже
<20г	4,81	6,13	5,85	6,51
20-40г	5,27	6,16	6,08	6,01
>40г	4,39	5,58	5,93	5,84

Таблица 5 Средни стойности на индекс тежест (ИТ) и честота на рецидиви (ЧР) при мъже и жени според възрастта на първа проява на заболяването.

#### 1.5 Тежест на клиничната находка според сезона в който са прегледани пациентите

На фигура 4 е показано разпределението на всички 225 пациенти от мъжки и женски пол според сезона в който са били прегледани.



Фигура 4

Най-много са прегледаните през лятото пациенти (68 души), следвани от есента и пролетта с почти равен брой пациенти (59 и 58 съответно). През зимата, в изследването са включени най-малък брой пациенти (40).

Дескриптивния анализ на ИТ на себореен дерматит по сезони показва най-висока е стойността на ИТ на пациентите прегледани през зимата, следвана от тази на прегледаните през пролетта и есента (таблица 6)

	Брой	Средна стойност	Станд. Отклонение ( $\pm$ )	Станд. грешка	95% CI за средна стойност		Minimum
					от	до	
зима	40	6,25	3,193	0,505	5,23	7,27	2
пролет	58	5,83	3,084	0,405	5,02	6,64	1
лято	68	5,03	2,748	0,333	4,36	5,69	2
есен	59	5,25	2,777	0,361	4,53	5,98	1
Общо	225	5,51	2,943	0,196	5,12	5,90	1

Таблица 6 Дескриптивен анализ на ИТ на пациентите със себореен дерматит по сезони

Тези резултати корелират със съобщенията за влошаване на себореяния дерматит през зимното полугодие. Статистическият

анализ на данните не показва значимост на разликите в средния ИТ на себореен дерматит през отделните сезони.

### 1.6 Локализация на лезиите при пациентите със себореен дерматит

Скалпът се ангажира най-често при изследваните пациенти (74,7%). Лицето е засегнато в 49,8% от проучените лица. Анализът на относителните дялове на засегнатите от себореен дерматит зони показва, че въвличането на лицето при мъжете е значително по-често от това при жените ( 51% срещу 38,8%) (таблица 7).

	Скалп	Лице	Слухов канал	Ретроаурикуларно	Престернално	Интерскапуларно	Големи гънки
Мъже	75,4 %	59%	13,1%	6,5%	3,3%	1,6%	-
Жени	73,7 %	38,8 %	20,4%	7,8%	1,9%	-	3,9%
Общо	74,7 %	49,8 %	16,4%	7,1%	2,7%	0,9%	1,8%

Таблица 7 Относителен дял на засегнатите от себореен дерматит зони от кожата

При жените по-често са засегнати външният слухов канал, ретроаурикуларната зона и големите гънки на тялото. Интерскапуларни лезии не са наблюдавани при нито една от проучените жени, докато при мъжете не се намира засягане на големите гънки на тялото. Процентите надхвърлят 100 тъй като при 111 от пациентите са ангажирани повече от един кожни участък. При пациентите с една зона на засягане (114 души), най-голям е относителният дял на ангажиране на скалпа (67,2%), следван от лицето (20,7%), външния слухов канал (6,9%), ретроаурикуларни гънки (3,4%) и големи гънки на тялото (1,8%).

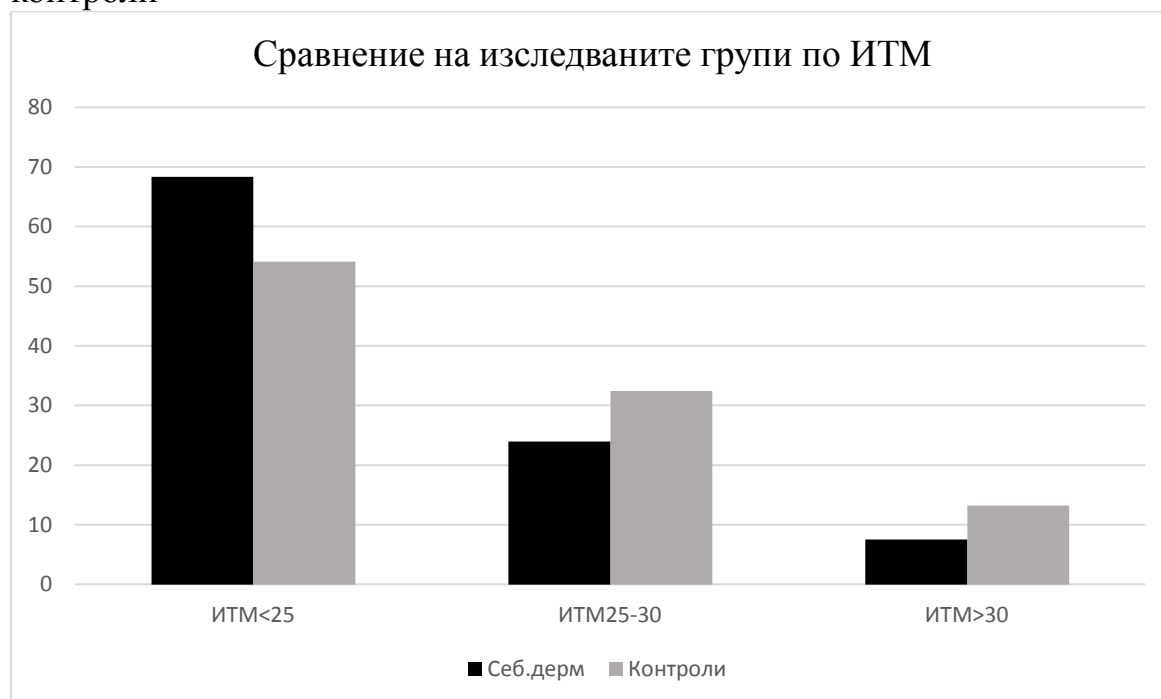
### 1.7 ИТМ при пациентите със себореен дерматит

Наднормено тегло се установява при 31,6% от изследваните пациенти със себореен дерматит. Стойностите на ИТМ над 30 и между 25 и 30 са много близки при двата пола, като най-голяма е разликата между мъже и жени в групата с нормално тегло (6,2%) (таблица8).

	ИТМ <25	ИТМ 25-30	ИТМ >30
Жени	70 (31,1%)	25 (11,1%)	8 (3,6%)
Мъже	84 (37,3%)	29 (12,9%)	9 (4%)
Общо	154 (68,4%)	54 (24%)	17 (7,6%)

Таблица 8 Разпределение на пациенти със себореен дерматит според ИТМ

На фигура 5 е показано сравнението на относителните дялове на пациентите с ИТМ под 25, между 25 и 30 и над 30 и тези на здравите контроли



Фигура 5

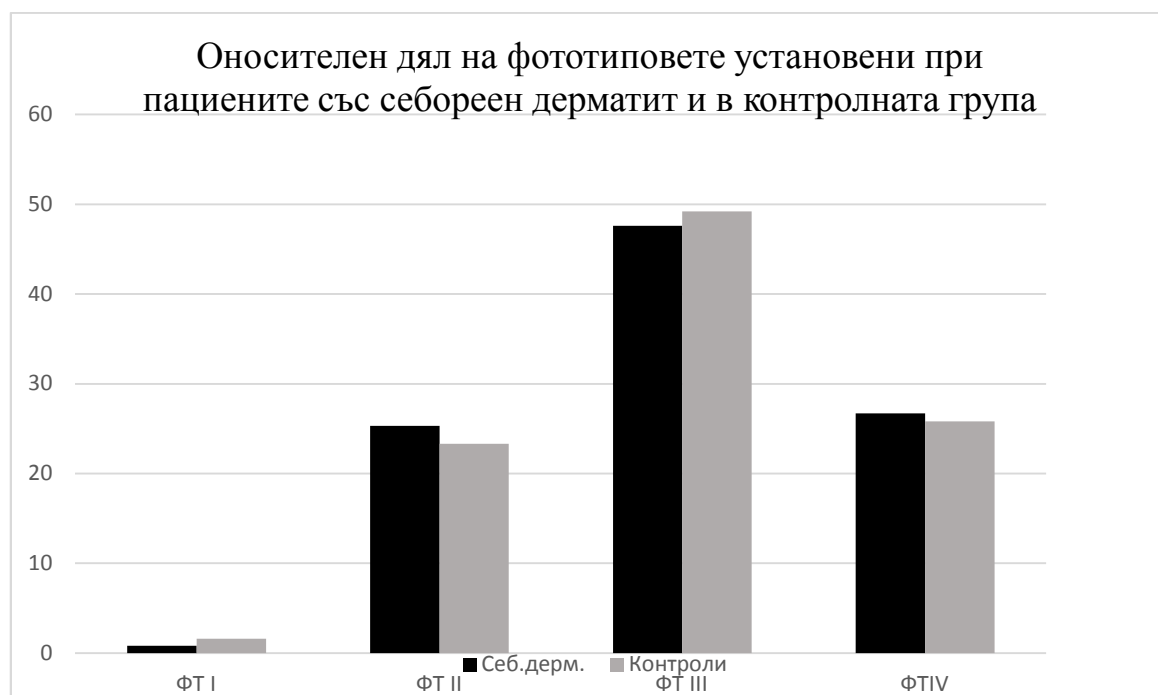
Относителния дял на пациентите със себореен дерматит с нормална телесна маса (ИТМ<25) е значително по-висок (68,4%) спрямо контролите (54,2%), което налага заключението, че пациентите със себореен дерматит не показват по-висока честота на наднормено телесно тегло и затлъстяване в сравнение с контролната група.

Сравнението на средните стойности на честота на рецидиви и ИТ на себореен дерматит в трите групи според ИТМ, не показват значими различия т.е. ИТМ не корелира с тежестта на клиничната изява и интензитета на обострянията.

### 1.8 Фототип на пациентите със себореен дерматит

Сравнението на относителните дялове на на пациентите със себореен

дерматит и контролната група според установения при тях фототипове показва много близки стойности на разпределение на различните фототипове в двете проучени групи (фигура 6) .



**Фигура 6**

Анализа на средните стойности на индекс тежест и честота на рецидивите при мъжете и жените със себореен дерматит според техния фототип установява най-малка средна честота на рецидиви, но най-висок индекс на тежест на пациентките от втори фототип (таблица 9). III и IV фототип показват близки средни стойности и по двата изследвани критерия.

При мъжете, от друга страна, фототип III има най-ниски средни стойности както на индекса на тежест, така и честота на рецидивите. Другите два фототипа отново имат приблизително равни показатели.

Фототип	Ср.ст. ЧР жени	Ср.ст.ЧР мъже	Ср.ст. ИТ жени	Ср. ст.ИТ мъже
II	5,3	7	6,7	6,7
III	6,6	5,3	4,7	5,8
IV	6	7,1	4,6	6,4

**Таблица 9 Средни стойности на ИТ и честота на рецидиви за мъже и жени според техния фототип**

### 1.9 Анамнестични данни за фамилност при пациентите със себорееен дерматит

От всички прегледани 225 пациента, 97 съобщават за фамилност на заболяването (43%). Кростабулирането на данните на пациентите според анамнестичните данни за фамилност не показва статистическа зависимост между пола и фамилната обремененост ( $\chi^2=0,012$ ;  $p=0,91$ ).

Сравнението на индекс тежест, честота на рецидивите и начало на заболяването при мъже и жени според данните за фамилност показва по-ранно начало и по-висока честота на рецидивите при пациентите съобщаващи за фамилност независимо от пола, като резултатите не достигат статистическа значимост (таблици 10 и 11).

	Фамилна обремененост	Брой	Mean	Станд. откл. ( $\pm$ )	Std. Error Mean	t	p
Възраст	да	44	38,30	15,80	2,38	0,81	0,94
	не	59	38,03	16,55	2,15		
ИТ	да	44	4,86	2,50	0,37	-0,002	0,999
	не	59	4,86	2,61	0,34		
Честота на рецидиви	да	44	6,14	4,01	0,62	0,41	0,68
	не	59	5,81	3,81	0,50		
Начало на заболяването	да	44	32,2	16,6	2,51	-0,71	0,48
	не	59	34,6	16,8	2,18		

Таблица 10 Сравнение на средните стойности на възраст, ИТ, честота на рецидиви и начало на заболяването в зависимост от фамилната обремененост на респондентите - жени (Independent Samples t-Test)

	Фамилна обремененост	Брой	Ср.ст.	Станд. откл. ( $\pm$ )	Станд. грешка	t	p
Възраст	да	53	33,36	13,25	1,82	-1,04	0,054
	не	69	38,72	16,39	1,97		
ИТ	да	53	6,49	2,85	0,39	1,33	0,18
	не	69	5,72	3,34	0,40		



Честота на рецидиви	да	29	6,53	4,57	0,63	0,97	0,33
	не	32	5,83	3,33	0,40		
Начало на заболяването	да	53	27,51	13,34	1,83	-1,18	0,21
	не	69	30,22	14,14	1,71		

Таблица 11 Сравнение на средните стойности на възраст, ИТ, честота на рецидиви и начало на заболяването в зависимост от фамилната обремененост на респондентите - мъже (Independent Samples t-Test)

### 1.10 Сезонно влошаване при пациенти със себорейен дерматит.

98 (43,6%) от проучените пациенти съобщават за сезонно влошаване себорейния дерматит. Анализирането на връзката между данните за сезонното влошаване и начало, ИТ и честота на рецидиви, показва че пациентите с анамнеза за сезонна зависимост на състоянието имат по-ранна първа проява и при двата пола (таблица 12).

	Пациенти съобщаващи за сезонно влошаване	Пациенти които не съобщават за сезонно влошаване
Жени	Общо 46	57
Ср възраст	35,9	39,54
Ср. ИТ	5,63	4,23
Ср ЧнР	6,8	5,14
Ср Дебют	31,91	34,95
Мъже	Общо 52	70
Ср възраст	36,44	36,36
Ср. ИТ	7,33	5,11
Ср ЧнР	7,22	5,33
Ср Дебют	27,12	29,9

Таблица 12 Средни стойности на ИТ, ЧР и начало на заболяването според анамнестичните данни за сезонно влошаване на себорейния дерматит.

Средните стойности на индекс на тежест на заболяването и честотата на рецидиви са значително по-високи при пациентите със сезонно влошаване независимо от пола. Тези данни дават основание да се заключи, че пациентите които съобщават за сезонно влошаване на състоянието имат по-ранно начало и по-тежко протичане на заболяването

### 1.11 Изследване на кожна коморбидност при пациентите със себорееен дерматит.

От изследваните 225 пациенти 134 показват придружаващи хронични или хронично-рецидивиращи кожни заболявания. Общият брой на асоциираните дерматози (таблица 13) надхвърля броя на пациентите с установена коморбидност тъй като част от пациентите показват повече от едно кожни заболявания. В групата „други“ са включени състояния засягащи само един от изследваните пациенти.

Придружаващо кожно състояние	Брой пациенти
Акне	24
Алоpecia ареаата	8
Андрогенна алоpecia	72
Атопичен дерматит	2
Дисхидроза	5
Контактен дерматит	9
Лихен симплекс хроникус	7
Микози на гладката кожа	5
Онихомикози	11
Папиломавирусни лезии- обикновени, плантарни и плоски брадавици	21
Парапсориазис малки плаки	4
Питириазис верзиколор	5
Псориазис вулгарис	5
Розацея	5
Периорален дерматит	2
Други	10

Таблица 13 Коморбидни кожни състояния при пациентите със себорееен дерматит

Сравнението на честотата на коморбидните за себорейния дерматит състояния между групата на изследваните пациенти (А), групата на здравите контроли (В) и тази на 1215 последователно преминали дерматологични пациенти (С) и статистическата значимост на установените разлики е представено в таблица 14.

Заболяване	Група А	Група В	Група С	Independent t-test (A-B)	Independent t-test (A-C)
Акне	24 (10,6%)	8 (6,7%)	79 (6,5%)	t=1,27; p>0,2	t=1,89; p=0,05
Контактен дерматит	9 (4%)	3 (2,5%)	100 (8,2%)		
Екстрагени тални HPV	21 (9%)	6 (5%)	34 (2,8%)	t=1,45; p>0,1	t=3,15; p<0,002
Онихомик оза	11 (4,8%)	5 (4,2%)	44 (3,6%)		
Psoriasis vulgaris	5 (2,2%)	-	69 (5,7%)		t=2,96; p<0,05
Питириазис с верзиколор	5 (2,2%)	3 (2,5%)	54 (4,5%)		
Розацея	5 (2,2%)	1(0,8%)	16 (1,3%)		
Дисхидро за	5 (2,2%)	-	23 (1,9%)		
Гъбичкови инфекции	5 (2,2%)	2 (1,7%)	56 (4,6%)		
Лихен симплекс хроникус	7 (3%)	-	9 (0,7%)		
Парапсори азис – малки плаки	4 (1,7%)	-	2 (0,2%)		t=1,72; p>0,05
Алопеция ареата	8 (3,5%)	-	11 (0,9%)		t=2,07; p<0,05
Атопичен дерматит	2 (0,8%)	-	26 (2,1%)		

Таблица 14 Сравнение на честотата на асоциираните със себореен дерматит дерматози спрямо двете контролни групи

Съпоставката на групата на пациентите със себореен дерматит и

здравите контроли (група А и В) показва значително по-висок процент на причинени от папиломавирус кожни лезии (9% срещу 5%) и акне (10,6% и 6,7% съответно). По-висока е и честотата на розацеята като съпътстващо себореен дерматит заболяване в сравнение с установената честота на това състояние в контролната група.

Приблизително еднакъв е процента на засягане от онихомикози и питеириазис верзиколор в двете изследвани групи. Данните не достигат статистическа значимост поради ограничената контролна група.

При сравняване на честотата на дерматозите между групи А и С, статистическа значимост се установява при екстагенитални папиломавирусни лезии ( $p < 0,002$ ) и алопеция ареата ( $p < 0,05$ ).

Установените папиломавирус-индуцирани лезии са: обикновени брадвичи при двама пациенти, плантарни –при трима и плоски брадавичи по лицето, врата и тялото при шестнадесет лица със себореен дерматит.

Макар че не достигат статистическа значимост, интересни са данните за сравнително висока честота (1,7%) на рядко заболяване като параспориазис малки плаки при пациентите със себореен дерматит.

При трима, от общо четиримата пациентите с такава асоциация (всичките мъже), параспориазисът е доказано хистологично. Същите пациенти показват висок индекс на тежест на себореен дерматит (над 8 и при четиримата), а двама от тях имаха и ревматологични състояния интерпретирани като остеоартрити. Нивата на серумен витамин Д при четиримата пациенти са: 13,37 ; 8,96 ; 3 и 13,94 ng/ml.

Прави впечатление по-ниската честота на псориазис в групата пациенти със себореен дерматит в сравнение с честотата на заболяването в групата на последователно преминалите дерматологични пациенти. Тази разлика също достига статистическа значимост ( $p < 0,05$ ).

Настоящото изследване не установява по-висока заболяемост от другото свързано с *Malassezia* заболяване, питеириазис верзиколор, при пациентите със себореен дерматит.

## **2. Изследване на нивото на серумен витамин Д при пациенти с обострен себореен дерматит**

Средната стойност на серумен витамин Д на всички изследвани 110 пациенти е 19,35 ( $\pm 9,5$ ) ng/ml, като най-ниската измерена стойност е 3 ng/ml, а най-високата е 52,37 ng/ml.

Разпределението на пациентите с обострен себореен дерматит пожелали да изследват серумното ниво на витамин Д по пол, възраст и средна стойност на серумен 25(ОН)Д е показано в таблица 15.

Възрастови групи	Жени		Мъже	
	брой	ср.ст-т на сер. Вит Д ng/ml; ( $\pm$ станд. откл.)	брой	ср. ст-т на вит Д ng/ml ( $\pm$ станд. откл.)
<30 г	21	17,72 (5,87)	22	22,32 (12,67)
31-40	7	18,49(13,21)	18	19,55 (7,07)
41-50	8	15,45 (4,62)	12	18,06 (10,4)
51-60	9	18,36 (5,51)	6	24,59 (15,36)
>60	4	19,66(12,52)	3	17,46 (7,27)
<b>Общо</b>	<b>49</b>	<b>17,74 (7,5)</b>	<b>61</b>	<b>20,75(10,8)</b>

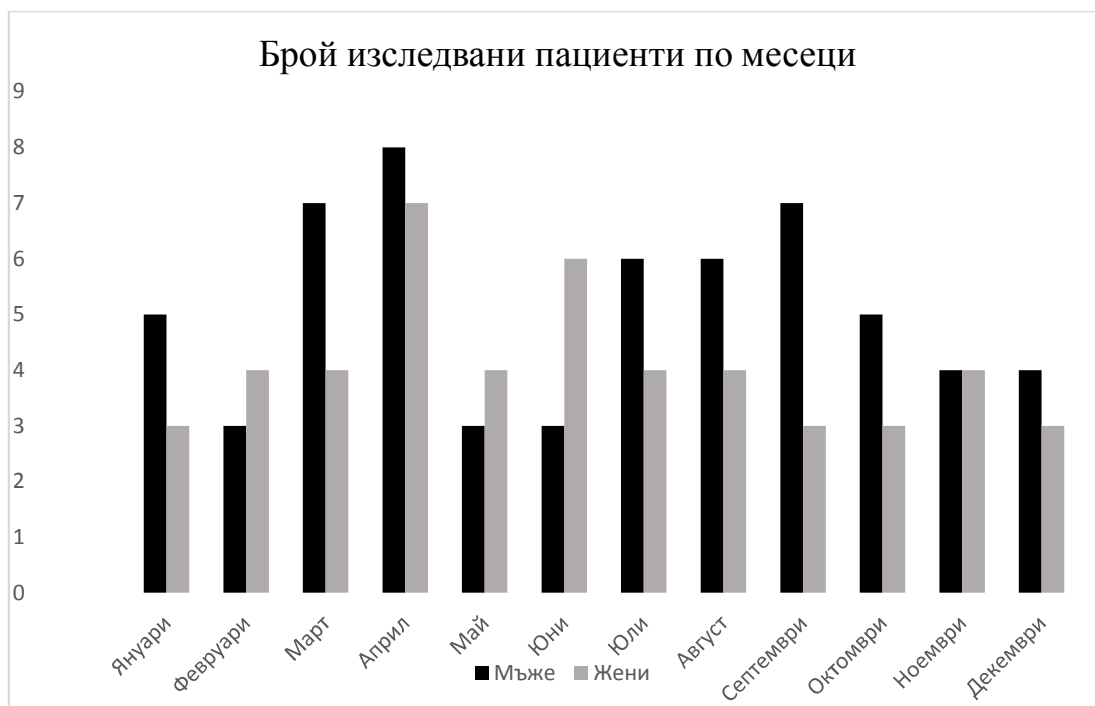
Таблица 15 Средни стойности на серумен витамин Д –разпределение по пол и възраст

При жените средната стойност на серумен 25 (ОН)Д е по-ниска от тази на мъжете(17,74 и 20,75 съответно), като установената разлика не е стати-стически значима ( $t = -1,71$ ;  $p = 0,09$ ). Докато при жените във всички възрастови групи се установява средна стойност под граничната за дефицит, то при мъжете под 30 и между 51и 60 години средната стойност е над 20 ng/ml.

Прави впечатление, че при жените най-ниска е средната стойност на серумен витамин Д във възрастовата група 41-50години, следвана от тази под 30 години. При мъжете от друга страна най-ниска е средната стойност на витамин Д при пациентите над 60 години и между 41 и 50 години. Статистическият анализ установява отрицателна много слаба и статистически незначима корелационната зависимост между възрастта и нивата на серумен витамин Д ( $r = -0,06$ ;  $p = 0,35$ ) общо и отделно по пол ( $p > 0,05$ ). Разликите в средните стойности между отделните възрастови групи не са статистически значими ( $\square N \square V \square$ ; PostHoc Scheffe test:  $p > 0,05$ )

## 2.2 Ниво на серумен витамин Д при пациенти със себореен дерматит според сезона

Разпределението на изследваните за серумен витамин Д пациенти според сезона, в който е проведено изследването е представено на фигура 7.

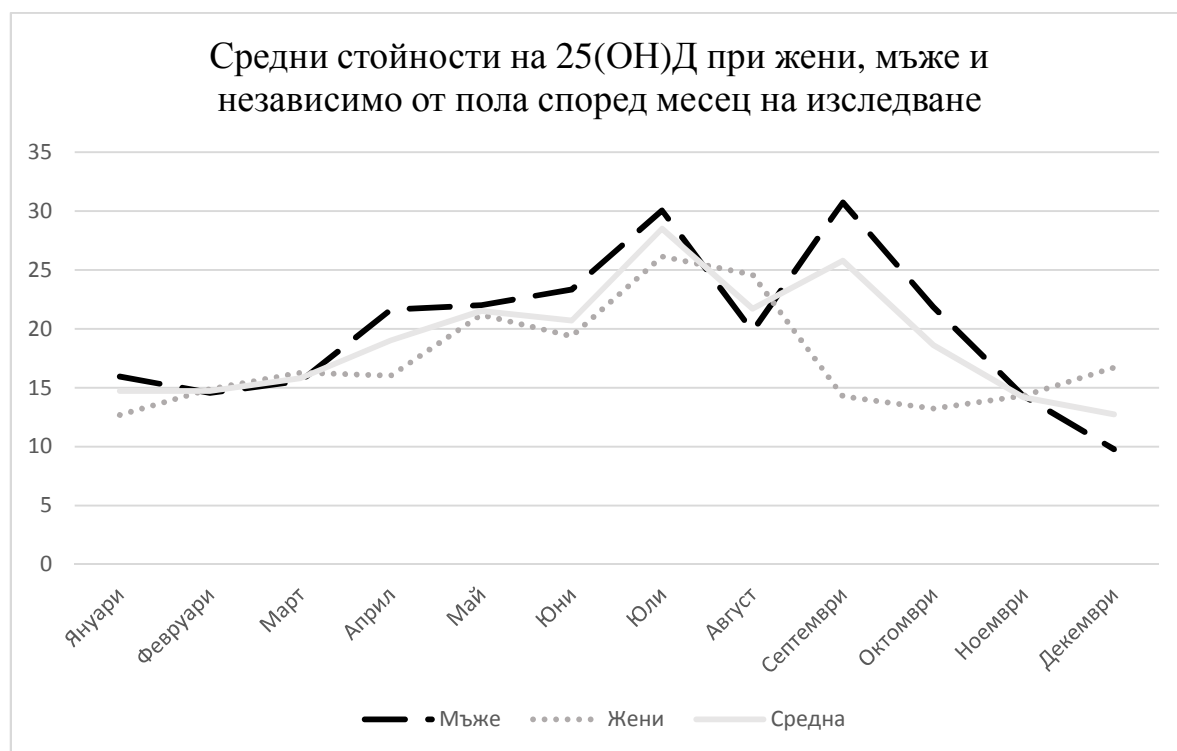


Фигура 7

През всички месеци средната стойност на серумен витамин Д не надвишава оптималните 30 ng/ml. С изключение на юни, юли и септември пациентите със себореен дерматит имат средни стойности на серумен витамин Д под граничните за дефицит 20ng/ml. Статистическият анализ не установява значимост на разликите в нивото на 25 (ОН)Д по сезони както при мъжете, така и при жените ( $\square N \square V \square$ ; PostHoc Scheffe test:  $p > 0,05$ ). Не се установява и статистически значима разлика в средните стойности на серумен витамин Д между двата пола за всеки от проучените месеци ( $p > 0,05$ ; Independent Samples t-test).

Най-ниско е средното ниво на серумен витамин Д през месец януари - 12,72 ng/ml. След февруари се наблюдава тенденция на плавно повишаване на средната стойност на серумен 25 (ОН)Д до достигане на максимални средни стойности за жените през юли, а за мъжете през юли и септември. През месец август средната стойност на серумен витамин Д е по-ниска от предходния и следващия месец, като тази разлика е особено изразена при мъжете. От октомври до декември се намира стръмно понижение на изследвания показател (фигура 8). Средните стойности на серумен витамин Д при жените са по-ниски през всички сезони спрямо тези на мъжете с изключение на месец август, когато се намира обратното съотношение и средната стойност на жените е с 4,78 ng/ml по-висока от тази на мъжете. Най-изразена е разликата между половете през месец април, септември и октомври в които мъжете имат по-висока средна стойност на 25(ОН)Д

съответно с 5,58, 16,47 и 8,62 ng/ml (фигура 8).



Фигура 8

### 2.3 Витамин Д дефицит

Като дефицит на витамин Д се разглеждат стойности на 25(ОН)Д под 20ng/ml, стойностите между 20ng/ml и 30ng/ml се интерпретират като инсуфициенция, а тези над 30ng/ml - като оптимални нива на серумен витамин Д.

Настоящото изследване показва висока честота на витамин Д дефицит и инсуфициенция при пациентите с обострен себорееен дерматит (87,3%)(таблица 16). При пациентите от женски пол оптимални нива на серумен 25 (ОН) Д се установяват в 4,1% от изследваните. При мъжете със стойности над 30 ng/ml са 19,7%, като останалите 80,3% показват недостатъчност или дефицит на витамин Д. Не се установява статистически значима разлика в относителните дялове на жените и мъжете с дефицит на серумен витамин Д ( $t=0,59$ ;  $p>0,2$ ) и инсуфициенция на серумен витамин Д ( $t=1,53$ ;  $p>0,1$ ) (Independent Samples t-test).

Серумен 25 (ОН)Д	Жени (брой)	Жени (%)	Мъже	Мъже (%)	Общо брой (%)
<20ng/ml	37	75,5%	43	70,5%	80 (72,7%)
20-30ng/ml	10	20,4%	6	9,8%	16 (14,6%)
>30mg/ml	2	4,1%	12	19,7%	14 (12,7%)

Таблица 16 Брой и относителен дял на мъжете и жените с дефицит, инсуфициенция и оптимален серумен 25 (ОН)Д

През зимното полугодие (октомври до март) в изследването са включени 49, а през лятното (април до септември) 61 пациенти със себореен дерматит. През зимното полугодие със стойности на 25 (ОН)Д са 45(91,8%) от изследваните пациенти, като 7 са с тежък дефицит (под 10ng/ml). През лятното полугодие витамин Д статуса на пациентите със себореен дерматит е значително по-добър като със стойности под 20 ng/ml са 57,4% от изследваните и само една пациентка е с тежък дефицит (измерен през месец април).

## 2.4 Изследване на корелация между нивото на серумен витамин Д и тежест на клиничната изява на себореен дерматит

Търсенето на връзка между ниво на 25(ОН)Д и тежест на клиничната находка установява, че нивото на серумен витамин Д корелира с тежестта на протичане на себореяния дерматит, като пациентите с понисък серумен витамин Д показват по-висок ИТ на заболяването (таблица 17).

Серумен вит Д	Жени ср.ИТ	Жени ср.ЧР	Мъже ср.ИТ	Мъже ср.ЧР
<20	6,54	7,16	7,9	7,28
20-30	3,3	4,2	4,3	6,5
>30	3	2	3,8	3

Таблица 17 Среден индекс тежест и честота на рецидиви според нивото на серумен витамин Д

### 2.4.1 Корелация между ИТ и серумен витамин Д

Пациентите с инсуфициенция и дефицит на серумен витамин Д имат по-високи стойности на ИТ в сравнение с тези с оптимални стойности. Намира се отрицателна статистически значима корелационна зависимост( $r = -0,56$ ;  $p < 0,0001$ ).



## 2.4.2 Корелация между честота на рецидиви и серумен витамин Д

Между нивата на 25(ОН)Д и честота на рецидивите за цялата извадка се установява положителна умерена статистически значима корелация ( $r=0,34$ ;  $p<0,0001$ ).

Статистическата обработка на резултатите показва че, между нивата на серумен витамин Д и честота на рецидивите при жените има положителна умерена статистически незначима корелация ( $r=0,27$ ;  $p=0,06$ ), за разлика от мъжете, където корелацията е значима положителна умерена ( $r=0,41$ ;  $p=0,001$ ).

## 2.5 Давност на себорейния дерматит и ниво на серумен витамин Д

Анализът на връзката между ниво на серумен 25 (ОН)Д и средна давност на себорейния дерматит не показва еднозначни резултати (таблица 18)

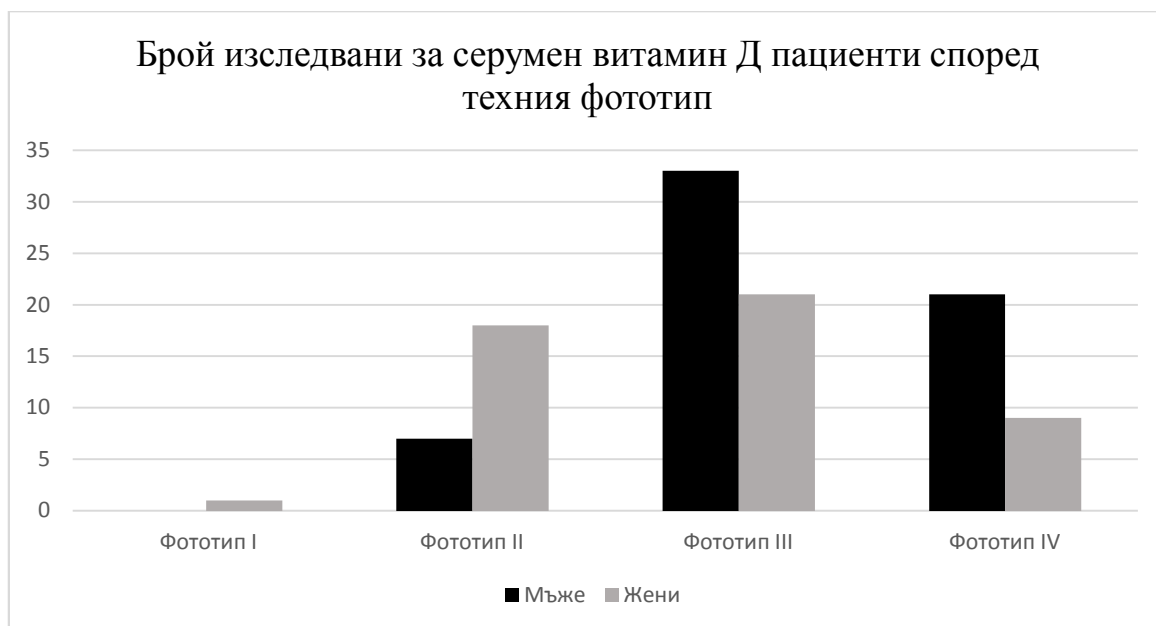
Ниво на серумен вит Д	Жени средна давност	Мъже средна дваност	Средна давност мъже и жени
<20 ng/ml	6,13	11,47	9
20-30 ng/ml	5,05	11,88	7,61
>30 ng/ml	8	8,17	8,14

Табл 18 Средна давност на себорееен дерматит при мъже и жени с дефицит, инсуфициенция и оптимални нива на витамин Д

Докато при мъжете с нормални стойности на витамин Д се намира по-малка давност на заболяването в сравнение с инсуфициентните и дефицитните по отношение на серумен витамин Д пациенти (8,17 в сравнение с 11,88 и 11,47 съответно), при жените напротив, пациентките с нормални нива на 25(ОН)Д имат най-голяма средна давност на заболяването в сравнение с другите две групи (5,05 и 6,13). Статистическата обработка на средните стойности за цялата група пациенти също не показва данни за еднозначна корелация на давност на заболяването и ниво на витамин Д ( $r= -0,04$ ;  $p=0,64$ ).

## 2.6 Изследване на корелация между фототипа на пациентите с обострен себорееен дерматит и ниво на серумен витамин Д

На фигура 9 е показано разпределението на пациентите с измерен серумен витамин Д според установения при тях фототип.



Фигура 9

Най-ниски стойности на серумен витамин Д показват пациентите от фототип II следвани от фототип IV и фототип III и при двата пола (таблица 19).

Фототип	Ср.ст.сер.25(ОН) ) Д жени	Ср. Ст.сер. 25(ОН)Д мъже	Ср. Ст. 25(ОН) Д
II	17,16 ( $\pm 6,7$ )	17,6 ( $\pm 6,2$ )	17,28 ( $\pm 6,4$ )
III	18,45 ( $\pm 9,1$ )	22,17 ( $\pm 12,1$ )	20,72 ( $\pm 11,1$ )
IV	18,08 ( $\pm 4,6$ )	19,24 ( $\pm 9,7$ )	18,89 ( $\pm 8,4$ )

Таблица 19 Средни стойности на серумен витамин Д при пациентите със себореен дерматит принадлежащи към различни фототипове

Не се установява статистическа зависимост между нивото на серумен витамин Д при пациенти със себореен дерматит и видовете фототип ( $\chi^2 = 5,9$ ;  $p = 0,74$ ), както при мъжете, така и при жените ( $\square N \square V \square$ ; PostHoc Scheffe test:  $p = 0,61$ ).

Анализирането на относителния дял пациенти със субоптимален серумен витамин Д според фототипа показва най-висока честота на дефицит при пациентите от втори фототи, следван от четвърти ( $t = 0,98$ ;  $p > 0,3$ ) и трети фототип ( $t = 1,63$ ;  $p > 0,1$ ) (таблица 20).

Ниво на серумен 25 (ОН)Д	Фототип II Брой (%)	III Брой (%)	IV Брой (%)
<20	21 (84%)	36 (66,7%)	22 (73,3%)
20-30	2 (8 %)	9 (16,65%)	5 (16,7%)
>30	2 (8%)	9 (16,65%)	3 (10%)

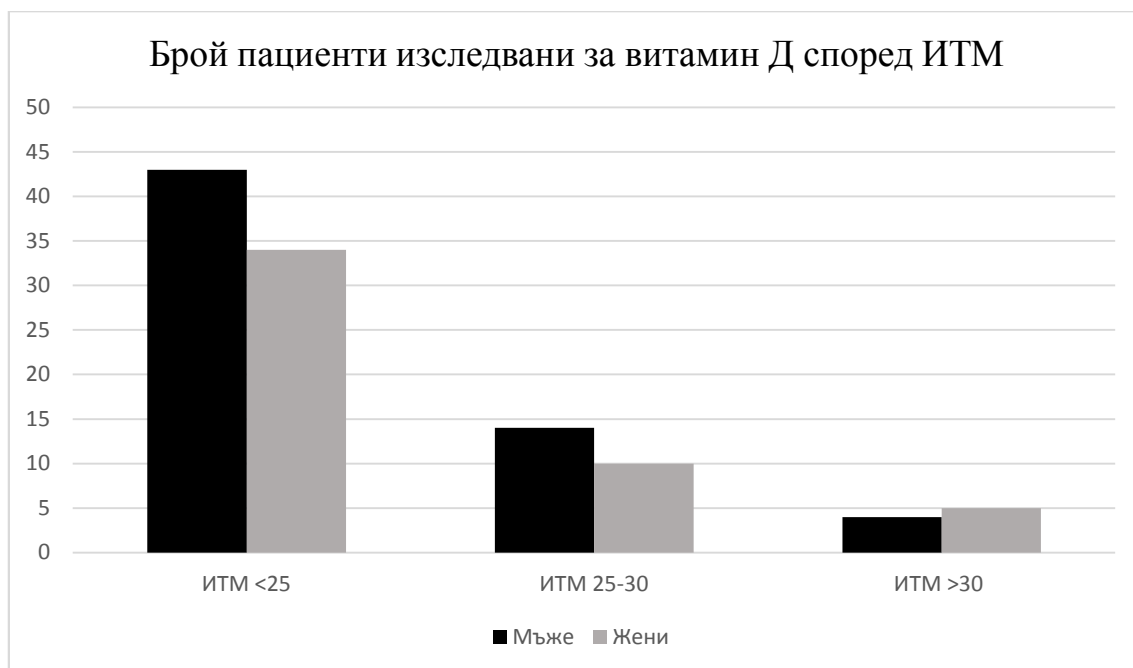
Таблица 20 Брой и относителен дял на пациентите принадлежащи към различни фототипове според нивото им на серумен 25(ОН)Д

Недостатъчност на серумен 25(ОН)Д се установява в приблизително еднакъв процент при пациенти от трети и четвърти фототип и в по-малък процент при изследваните от втори фототип ( $t=1,17$ ;  $p>0,2$ ). (Independent Samples t-test).

Най-високо средно ниво на серумен витамин Д, както и относителен дял пациенти с нормални стойности на витамин Д се намира при индивидите от трети фототип следвани от тези от четвърти фототип. 88 % от пациентите от втори фототип показват дефицит на серумен витамин Д, като тези пациенти имат и най-ниска средна стойност на серумен 25 (ОН)Д. Тези резултати вероятно се дължат на препоръката към хората с по-светла кожа да избягват прекомерното излагане на слънце и да използват слънчезащитни продукти, които доказано намаляват синтеза на витамин Д в кожата.

## **2.7 Изследване на връзка между ИТМ и ниво на серумен витамин Д при пациентите със себореен дерматит**

От всички изследвани пациенти 77 са с ИТМ под 25 ( 70%). С наднормено тегло са 15 от изследваните жени и 18 от изследваните мъже, като с ИТМ над 30 са 5 жени (10 % от жените) и 4 мъже (6,6%) (фигура10).



Фигура 10

Средните стойности на серумен витамин Д на пациентите със себореен дерматит според техния според ИТМ е показан в таблица 21.

ИТМ	Ср. Ст.(±ст.откл.) на сер 25(ОН)Д - жени	Ср. Ст.(±ст.откл.) на сер 25(ОН)Д - мъже	Ср. Ст.(±ст.откл.) на сер 25(ОН)Д - общо
<25	17,65 (±7,6)	20,25 (±10,1)	19,1 (±9,7)
25-30	16,71 (±8,4)	20,6 (±11,8)	18,98 (±7,5)
>30	20,41 (±4,7)	25,08 (±16,2)	22,49 (± 10,8)

Таблица 21 Вариационен анализ на нивото на серумен витамин Д според стойностите на ИТМ

Пациентите с ИТМ >30 показват по-високи нива на средната стойност на серумния 25(ОН)Д и при двата пола. Пациентите с ИТМ от 25 до 30 показват много близки средни стойности на серумен витамин Д до тези на пациентите с ИТМ под 25.

Не се установява статистически значима разлика в средните нива на серумен витамин Д между двата пола при пациенти със себореен дерматит и съответен ИТМ ( $p > 0,05$ ; Independent Samples t-test)). Както при мъжете, така и при жените не се установява статистическа значимост в разликите на нивото на серумен витамин Д между отделните групи ИТМ ( $\chi^2$ ; PostHoc Scheffe test:  $p = 0,67$ ).

Не се установява статистическа зависимост между нивата на серумен витамин Д при пациенти със себореен дерматит и групите ИТМ ( $\chi^2 =$

1,8;  $p=0,77$ ). Такава значимост не се установява както при мъжете ( $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,77$ ), така и при жените поотделно ( $\chi^2=2,8$ ;  $p=0,59$ ).

## 2.8 Ниво на серумен витамин Д при пациенти съобщаващи за есенно-зимно влошаване на себорейния дерматит

Съпоставянето на средните стойности на серумен 25(ОН)Д при пациенти с и без данни за сезонно влошаване на себорейен дерматит показва значително по-ниски нива на серумен витамин Д както при мъжете ( $t=-3,9$ ;  $p<0,0001$ ), така и при жените ( $t=-3,6$ ;  $p=0,001$ ) с по-тежко протичане на състоянието през зимното полугодие (Independent Samples t-test) (таблица 22). Тази находка корелира и с установената при клинично-епидемиологичния анализ връзка между сезонното влошаване на заболяването и по-високата честота на рецидиви и по-висок индекс на тежест на заболяването (виж таблица 12).

	Пациенти със сезонно влошаване	Ср.ст-ст на сер.вит Д	Пациенти без сезонно влошаване	Ср.ст-ст на сер.вит Д
Жени	21	13,75 ( $\pm 5,8$ )	28	20,73 ( $\pm 7,2$ )
Мъже	23	14,07 ( $\pm 5,5$ )	38	26,15 ( $\pm 11,9$ )

Таблица 22 Средни стойности на серумен витамин Д при пациентите според анамнезата за сезонно влошаване на себорейен дерматит

## 2.9 Ниво на серумен витамин Д при пациенти които съобщават за фамилност на заболяването.

Съпоставянето на средните нива на витамин Д при пациентите които имат фамилна анамнеза за себорейен дерматит спрямо тези, които не дават подобни анамнестични данни не намира разлика между стойностите на 25 (ОН)Д между двете изследвани групи, независимо от пола (таблица 23).

	Съобщават за фамилност	Ср ст-ст на серумен вит Д	Не съобщават за фамилност	Ср ст-ст на серумен вит Д
Жени	24	17,77	25	19,9
Мъже	29	17,77	32	20,09

Таблица 23 Средни стойности на серумен витамин Д според анамнезата за фамилност

### 3.Терапевтично изследване

#### 3.1 Ефект на локален холекалциферол върху лицеви лезии на себореен дерматит.

Средната стойност на началния модифициран ИТ при изследваните 42 пациенти е 6,9 за мъжете и 5 за жените. Нивото на серумен витамин Д варира между 8 и 30,8 ng/ml при мъжете (средно 16,39) и между 4,95 и 27,4 (средно 14,98) при жените.

Най-висок е броя на изследваните пациенти през месец март (8 души), следван от април и ноември с по 5 души и януари, февруари и декември с по 4 (фигура 11).



Фигура 11

Корелационният анализ между нивото на серумен витамин Д и възрастта, пола и периода на екзацербация не показва статистически значима зависимост между стойността на 25(ОН)Д и другите изследвани показатели. Статистически значима отрицателна слаба корелация се установява между нивата на серумен вит Д и ИТ .

Един от изследваните пациенти не е завършил проучването поради поява на кожна иритация в мястото на прилагане на локален холекалциферол на четвъртия ден от началото на приложението.

След седемдневно нанасяне на локален холекалциферол само трима пациенти (две жени и един мъж) не показват промяна в степента на еритем и десквамация в областта на лицевите лезии на себореен дерматит. При 38 от проучените пациенти (92%) се намира подобрение по отношение клиничните изяви на заболяването.

При трима мъже и една жена на осмия ден от изследването все още се намира десквамация в засегнатите области при преминал еритем. Интересна находка при двама от частично повлияните се пациенти е наличието на фоликуларна хиперкератоза в назолабиалните гънки. 34

пациенти показаха пълно обратно развитие на еритема и десквамацията по лицето. В таблица 24 са показани стойностите на ИТ преди и след седемдневно приложение на локален холекалциферол .

Мъже			Жени	
Пациент №	Начален ИТ	Краен ИТ	Пациент №	Начален ИТ
1	4	0	1	6
2	12	0	2	4
3	4	0	3	5
4	8	0	4	3
5	5	0	5	4
6	8	0	6	7
7	8	8	7	7
8	7	0	8	2
9	3	0	9	8
10	7	0	10	4
11	4	0	11	6
12	5	0	12	6
13	4	0	13	4
14	8	0	14	3
15	6	1	15	6
16	4	0	16	6
17	10	0	17	6
18	7	1	18	3
19	4	0		
20	11	0		
21	8	0		
22	12	1		
23	8	0		
24	9	Напуснал		

Таблица 24 Изходни стойности на ИТ и ИТ след 7 дни приложение на локален холекалциферол

Статистическият анализ на изследваните променливи при пациентите от женски и мъжки пол се отразен в таблици 25 и 26

	Брой	Minimum	Maximum	Средна аритметична ст-т	Грешка на средната ст-т	Стандартно отклонение
Възраст	24	19	34	24,08	0,827	4,053
Сер. Вит Д	24	3	21	14,04	0,886	4,339
ИТ лице начало	24	3	12	6,54	0,500	2,449
ИТ лице след лечение	23	0	8	0,48	0,349	1,675
Брой	23					

Таблица 25 Дескриптивен анализ на данните при проучените мъже

	Брой	Minimum	Maximum	Средна аритметична ст-т	Грешка на средната ст-т	Стандартно отклонение
Възраст	18	20	32	24,39	0,893	3,791
Сер. Вит Д	18	5	20	13,33	1,063	4,511
ИТ лице начало	18	2	8	4,78	0,375	1,592
ИТ лице след лечение	18	0	7	0,67	0,435	1,847
Брой	18					

Таблица 26 Дескриптивен анализ на данните при проучените жени

Разликите в средните стойности на ИТ преди и след лечение общо за



цялата извадка (ИТ преди 5,71 и след 0,56) са статически значими ( $t=12,39$ ;  $p<0,0001$ ), както и отделно по пол- при жените ( $t=10,25$ ;  $p<0,0001$ ) и при мъжете ( $t=8,15$ ;  $p<0,0001$ ).

На контролния преглед проведен тридесет дни след края на локалното приложение на холекациферол седем пациенти съобщават за рецидив на себорейния дерматит- четири от тях в първата седмица след спирането на локалните приложения и трима по-късно в едномесечния период.

Проведеното изследване на ефекта от локалното приложение на холекациферол показва статистически значимо подобрение на клиничните изяви на себорейен дерматит по лицето при 92,7% от изследваните пациенти. Четири от пациентите с подобрение (10,5%) показват десквамация в края на седемдневния курс на приложение. Иритация в мястото на приложение е установена при един от проучените пациенти.

### **3.2 Ефект от субституиране с витамин Д върху рецидивите на себорейен дерматит при пациенти с доказана недостатъчност на 25(ОН)Д.**

Всички 32 пациенти са завършили изследването. Средната възраст на изследваните е 34,8 години (32,9 за жените и 36,6 за мъжете). Мъжете показват по-ниска средна стойност на серумен витамин Д (12,95ng/ml) и по-висок начален ИТ (8,93) в сравнение с жените (13,72ng/ml и 6,56 съответно).

Анализът на попълнените от пациентите анкетни карти показва намаление на броя на рецидивите на себорейен дерматит за изследвания период на суплементиране при 21 от пациентите (65,6%)- 10 жени и 11 мъже. Без промяна в честотата на рецидивите са четири жени и трима мъже. Четири пациенти отбелязват повишаване броя на рецидивите на заболяването.

Изследването за статистическа значимост на резултатите е представено на таблица 27.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	t
Рецидиви при жените преди субституция	9,75	16	2,978	0,744	3,27
Рецидиви при жените след субституция	6,50	16	3,540	0,885	

Рецидив при мъжете преди субституция	8,69	16	2,549	0,637	2,62
Рецидив при мъжете след субституция	5,75	16	3,856	0,964	
Честота на рецидиви преди	9,22	32	2,78	0,491	4,19
Честота на рецидиви след субституция	6,13	32	3,66	0,647	

Таблица 27 Paired Samples t-tst

Не се установява статистически значима разлика в честотата на рецидивите както преди, така и след заместителното лечение с витамин Д между групите на мъжете и жените (Independent Samples t-test;  $p > 0,05$ ). Установената статистически значима разлика в честотата на рецидивите преди и след субституцията с вит Д в цялата извадка на пациенти е за сметка на основно на намаляването на рецидивите при пациентките от женски пол ( $p=0,005$ ).

Пациентите които са нямали намаление в честотата на рецидиви на себорееен дерматит по време на субституирането, показват по-висока средна стойност на началните нива на серумен витамин Д (15,6 за жените и 14,7 за мъжете). Жените без подобрене от витамин Д суплементирането са с по-ниска средна възраст (24,3 години средно), докато при мъжете се намира обратната зависимост (средна възраст 42,4 години) (таблица 28).

По отношение на ИТ не се намира значима разлика в средните стойности при пациентите с и без ефект от суплементирането с витамин Д.

	Възраст	ИТ	Серумен 25(ОН)Д
Жена 1 –БП	38	14	10,71
Жена 2- БП	23	6	13,6
Жена 3- БП	18	6	12,53
Жена 4 –БП	30	4	18
Жена 5 – У	18	5	20,22
Жена 6-У	19	4	18
Ср.ст. жени	<b>24,33</b>	<b>6,5</b>	<b>15,62</b>
Мъж 1 –БП	42	7	17,83
Мъж 2 – БП	40	6	13,86
Мъж 3 – БП	53	6	12,6
Мъж 4 -У	26	8	15,18
Мъж 5- У	51	12	13,94
Ср.ст. мъже	<b>42,4</b>	<b>7,8</b>	<b>14,68</b>

Таблица 28 Възраст, ИТ, серумен 25(ОН)Д при пациентите без подобрене от суплементирането с витаминД (БП-без подобрене, У-увеличение в броя на екзацербациите)

Изследването на противорецидивния ефект на субституирането с витамин Д при пациенти с доказан витамин Д дефицит налага извода, че приема на витамин Д значително намалява честотата на рецидивите на себореен дерматит.

## ОБСЪЖДАНЕ

### Клиничко-епидемиологично изследване

Въпреки че себореиният дерматит е заболяване, което засяга значителна част от човешката популация и може да влоши социалното функциониране и качеството на живот на засегнатите индивиди, все още няма утвърдени единни критерии за диагноза и оценка на тежестта му. Това прави резултатите от проучванията върху епидемиологията, клиниката и патогенезата на тази дерматоза противоречиви и трудно съпоставими. Така например мащабно популационно-базирано проучване на Bas Y. et al.(2016) установява, че в най-висок процент е засегната възрастта под 35 години, като след петата декада се намира още едно увеличаване на честотата на заболяването. Докато Зисова Л.(2006) съобщава за възрастов пик на заболяването между 20. и 40. година от живота и средна възраст на изследваните мъже 31,5 години и жени 32,5 години, други две проучвания на Peuri J. et al.(2007) и Araya M. et al.(2015) намират средна възраст на проучените пациенти със себорееен дерматит 43,59 и 41,9 години съответно. Според настоящото проучване средната възраст на засегнатите от себорееен дерматит мъже е 36,4 години, а на жените 38,2 години. И при двата пола в най-голям процент е засегната възрастта под 30 години (43,6% от всички прегледани). Това изследване както и публикуваното от Bas Y. et al.(2016) установява при мъжете слабо завишаване на относителния дял засегнати пациенти във възрастта над 60 години, като такава тенденция не се наблюдава при жените.

Повечето публикувани проучвания установяват по-висока честота на заболяването при мъжкия пол. Проучванията на Bas Y. et al.(2016) и Peuri J. et al.(2007) показват относителен дял на засягане на пациентите от мъжки пол 51,6% и 52,2% съответно. Най-категорична е разликата между половете в пручването на Зисова Л.(2006), в което се намират 56% мъже и 44% жени засегнати от себорееен дерматит. Резултатите от настоящото проучване се намират в същият диапазон - 54,2% от проучените пациенти са мъже и 45,7% жени. В публикация на Park S. et al.(2016), авторите заключват, че мъжкия пол може да се разглежда като рисков фактор за поява на себорееен дерматит по скалпа. Според някои проучвания обаче се намира преваляване на женския пол - Araya M. et al.(2015) съобщават за 56,6% жени и 43,4% мъже при проучване на 166 пациенти със себорееен дерматит в Банкок. Нееднозначността на резултатите в литературата прави невъзможно категоричното заключение някои от половете да е с повишен риск за развитие на заболяването.

Сравнението на данните от проучванията на тежестта на себорейния дерматит е трудно и заключенията не са категорични поради различните скали за оценка на тежестта на себорейния дерматит. Проведеното от нас изследване показва по-тежко протичане на себорейния дерматит при мъжете, като относителния дял на пациентите с тежки форми на заболяването е три пъти по-висок от този на жените. Над половината от изследваните жени са с лека форма на заболяването (54,4%), докато 51,6% от мъжете са с умерена тежест на клиничната изява. Най-тежка клинична изява се намира във възрастовата група 41-50 години както при жените (ср.ИТ 5,73) така и при мъжете (ср. ИТ 6,94). Статистическият анализ на получените данни не установява значима разлика в ИТ между отделните възрастови групи пациенти ( $p>0,05$ ).

Данните за честотата на обострянията на себорейен дерматит в достъпната литература значително се различават поради липсата на единен метод за отчитане на този показател. Собствените резултати показват средна честота на екзацербациите за година при всички изследвани пациенти 6,05 (5,95 при жените и 6,14 при мъжете). В цялата група изследвани пациенти преобладават тези с 6 или по-малко от 6 рецидива годишно (63,6% от всички пациенти). Не се установяват и статистически значими различия между различните възрастови групи, като и при двата пола с най-висока честота на обострянията е възрастта между 41 и 50 години. В петата декада, както и над 60 години жените съобщават за повече рецидиви годишно от мъжете в съответните възрастови групи.

Въпреки че себорейния дерматит обичайно се разглежда като сезонно –влошаващо се заболяване, прегледаните от нас пациенти не показват статистически значими различия в тежестта на клиничната находка (оценена чрез индекс тежест на заболяването) според сезона в който са прегледани.

В повечето проучвания са намира средна възраст на първа проява между  $29,5 \pm 3,2$  години (Зисова Л., 2006) и 35,5 години (Araya M. et al., 2015). При изследваните от нас пациенти средната възраст на начало на заболяването е 31,03 години. Собствените резултати са сравними с тези на Зисова Л.(2006) за по-ранно начало на заболяването при мъжете (средна възраст на дебют  $28,5 \pm 3,7$  години за мъжете и  $30,5 \pm 4,1$  години за жените). Анализа на данните установява и че възрастта на която заболяването се проявява слабо влияе на тежестта на клиничните изяви и честотата на обострянията.

В научната литература няма еднозначност по отношение най-честата локализация на лезиите при себорейен дерматит. Някои поручвания показват най-висок процент на засягане на лицето Araya M. et al.(2015) 75,3% и Peyri J. et al.(2007) 87,7% . Относителния дял на

засягане на скалпа според настоящото проучване (74,7%) има стойност средна спрямо подобните публикувани резултати (Зисова Л.(2006)- 61% и Bas Y. et al.(2016)- 94,1% ангажиране на капилициума). Установяват се и известни полови различия в локализацията на лезиите, като при жените по-често е засягането на външния слухов канал, ретроаурикуларните гънки и големите гънки на тялото. При мъжете в значително-по висок процент се намират фациални и интерскапуларни лезии на себореен дерматит.

Литературните данни за асоциация между себореен дерматит и затлъстяване са противоречиви. Breunig J. et al.(2012) свързват затлъстяването с по-висока заболяемост от себореен дерматит(12), докато Bas Y. et al.(2016) не откриват значима връзка между себореен дерматит и ИТМ(19). Направеното сравнение на пациенти със себореен дерматит и контролната група по ИТМ не установява значими различия в относителния дял на пациенти със затлъстяване, наднормено тегло и нормална телесна маса между двете изследвани групи. Сравняването на получените данни със съобщения касаещи теглото на българското население показва, че пациентите със себореен дерматит не показват по-висока честота на наднормено телесно тегло и затлъстяване в сравнение с общата популация.

Подобна е находката и от съпоставката на разпределението по фототипове на пациентите със себореен дерматит и здравите контроли. Относителните дялове на различните фототипове са много близки по стойност в двете изследвани групи. Собствените резултати показват най-висок ИТ при пациентите от най-светлия фототип (II по Fitzpatrick), като не се намира еднозначна зависимост между фототипа и честотата на екзацербации.

Проучването на анамнестичните данни за фамилност на пациентите със себореен дерматит показва относителен дял на наследствено обременени субекти (43%) много близък до установените от Peугi J. et al.(2007) 41,6%. Анализът на зависимостта между тежест на протичане на себореен дерматит и данните за фамилност на заболяването показва по-ранно начало и по-висока честота на рецидивите при пациентите съобщаващи за фамилност независимо от пола.

Обичайно себореен дерматит се разглежда като влошаващо се през зимния период състояние. В такава светлина могат да се разглеждат и резултатите от проучването на Зисова Л.(2006), което намира зимно обостряне при 78% от включените в проучването пациенти.

Настоящото изследване също установи зимно влошаване при 43,6% от пациентите. Поручване проведено в Тайланд обаче, показва сезонно влошаване през лятото при 39,4% от пациентите със себореен дерматит (Araya M. et al.,2015). Авторите свързват този феномен с

повишената влажност и температура, които създават благоприятни условия за свръхпролиферацията на дрождите от род *Malassezia*. Голямо проучване на Hancox J. et al.(2004) върху сезонните вариации на различни дерматози проследяващо 296 168 дерматологични визити за осемгодишен период (1990-1998г.) установява, че пиков сезон за себорейния дерматит е пролетта, като 41,7% от годишните визити са осъществени през астрономичната пролет, а през зимата са едва 25 % от визитите по повод това заболяване ( $p=0,09$ ). Авторите свързват този феномен с излагането на УВ лъчи. За подобрене от излагането на слънчева светлина съобщават и други автори като Berg et al.(1989) . Зисова Л.(2006) също намира подобрене от излагане на слънце при 61% от изследваните пациенти. Обратните резултати са установени от други два екипа Araya M. et al.(2015) и Peyri et al.(2007), които установяват, че слънчевата експозиция води до провокиране на рецидиви в 14,5% и 13,7% от проучените пациенти. Според настоящото проучване пациентите съобщаващи за сезонно влошаване на заболяването показват по-ранно начало и при двата пола, както и значително по-високи средни стойности за ИТ и честота на рецидиви.

### **Изследване на кожна коморбидност при пациентите със себореен дерматит**

Най-често споменавано като асоциирано със себореен дерматит кожно заболяване е акне. Зисова Л.(2006) съобщава за акне при 14%, а Peyri et al.(2007) при 34,6% от пациентите със себореен дерматит . Park S. et al.(2016) предлагат анамнезата за акне да бъде разглеждана като рисков фактор за развитие на себореен дерматит. Крос-секционно изследване на 2201 18-годишни мъже в Бразилия проведено от Breunig A et al.(2012) обаче не намира асоциация между себореен дерматит и акне. Настоящото проучване показва по-висока честота на акне при пациентите със себореен дерматит спрямо двете контролни групи.

Сравнението между групата на пациентите със себореен дерматит и здравите контроли показва значително по-висок процент на причинени от човешки папиломавирус кожни лезии (9% ) и розацея (2,2%). Може да се допусне, че причина за по-високата честотата на розацея като съпътстващо заболяване вероятно е употребата на локални кортикостероиди за лечение на себорейния дерматит.

В достъпната литература не се намират данни за заболяемостта от папиломавирусни инфекции при пациентите със себореен дерматит. Това проучване установява статистическа значимост на разликите в честотите на екстагенитални брадавици между пациентите със себореен дерматит и последователно преминали през дерматологичния кабинет пациенти ( $p<0,002$ ). За общоприета се смята

връзката между клиничната изява на папиломавирусните инфекции и клетъчно-медиаторния имунитет. Установени са и множество механизми чрез които тази група вируси подтискат вродената имунна система на кожата на ниво кератиноцити, дендритни клетки и Лангерхансови клетки. Честата асоциация на себореен дерматит и негенитални брадавици насочва към търсене на общ имуноен механизъм на двете състояния. Освен това, в последните години се установява и значението на витамин Д за регулацията на вроденият имунитет на кожата опосредстван чрез toll like рецепторите и антимикробните пептиди. Публикувано е и проучване, което свързва ниските нива на серумен витамин Д с повишен риск от персистиране на папиломавирусната инфекция в цервикални премалигнени лезии (Özgü E. et al. 2016). Пилотно проучване от април 2017 година, установява че интралезионелното приложение на витамин Д3 е ефективна и безопасна възможност за лечение на упорити брадавици (Raghukumar S. et al. 2017). Ето защо може да се допусне, че ниските нива на серумен витамин Д могат да бъдат една от причините за асоциирането на себореяния дерматит и вирусните брадавици по кожата.

Почти четирикратно по-високата е честота на алоpecia areata при изследваните пациенти със себореен дерматит (3,5%) в сравнение с честотата установена при последователно преминалите дерматологични пациенти (0,9%) ( $p < 0,05$ ). По литературни данни алоpecia areata засяга 0,1-0,2% от общата популация. На пръв поглед е трудно да се намери патофизиологична връзка между това Т-клетъчно-медиаторно автоимунно състояние и себореяния дерматит. В последните две години са публикувани резултатите от две проучвания на витамин Д статуса при пациенти с алоpecia areata, които показват статистически значими по-ниски нива серумен витамин Д в сравнение със здрави контроли и пациенти с витилиго (Aksu C. et al., 2014; Ohmed B et al., 2016). На базата на тези данни може да се допусне, че именно ниският серумен витамин Д може да бъде причина за по-честата едновременно поява на двете състояния.

В достъпната литература не се намират епидемиологични данни за честотата на параспориазис малки плаки в популацията или сред дерматологичните пациенти. Липсват данни и за асоциация на това състояние с други кожни заболявания. Макар че не достига статистическа значимост, интересна е установената в настоящото проучване висока честота (1,7%) на това рядко заболяване при пациентите със себореен дерматит.

Прави впечатление, че според собствените резултати честотата на спориазис като придружаващо себореяния дерматит заболяване (2,2%) е статистически значимо по-ниска спрямо контролната група.



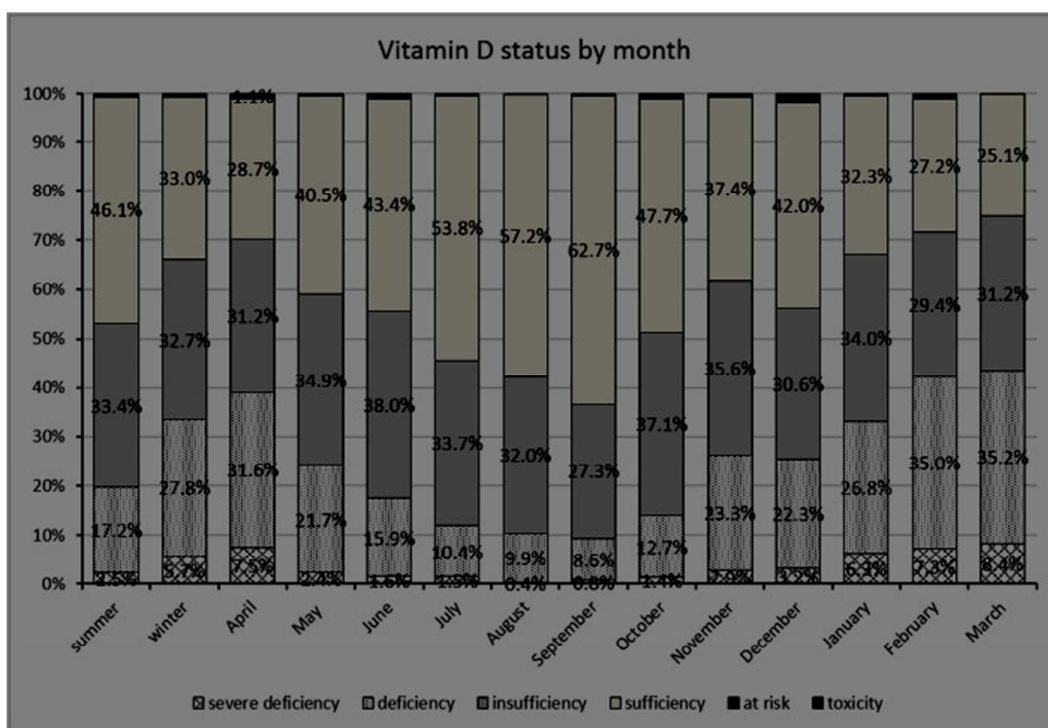
Вероятно това се дължи на изключването от изследването на всички случаи при които диагнозата себореен дерматит не е категорична, в това число случаите на така нареченият себопсориазис поради неяснотата на това състояние.

Зисова Л.(2006) съобщава за по-висока честота на причинени от *Malassezia* състояния като питириазис верзиколор и маласеция фоликулит при пациенти със себореен дерматит (23% и 9% съответно). Това проучване не намира по-висока честота на разноцветен лишей при изследваните пациенти, както спрямо групата на здравите контроли, така и спрямо тази на последователно преминалите дерматологични пациенти.

### **Изследване на нивото на серумен витамин Д при пациенти с обострен себореен дерматит**

Анатомията и функциите на кожата в здраве и болест значително се повлияват от витамин Д. Той повишава експресията на инволукрин, трансглутаминаза, лорикрин и филагрин, като едновременно с това инхибира пролиферацията на кератиноцитите (Bikle D. et al., 2004). Витамин Д и неговият рецептор регулират преработването на дълговерижните гликозилцерамиди, което е важно за кожната бариерна функция (Oda Y. et al., 2009). Освен това той индуцира toll like receptor 2 (TLR2) и неговия корецептор CD14 като по този начин инициира вродения имунен отговор на кожата (Schauber J. Et al., 2007). Reichrath J. et al. (2007) установяват, че инкубирането на човешки себоцити с 1,25(OH)<sub>2</sub>Д води до дозозависима супресия на клетъчната пролиферация. Допуска се, че локалният синтез или метаболизъм на витамин Д може би играе роля в регулацията на множество други клетъчни функции в мастните жлези. Тези многостранни въздействия на витамин Д върху кожата го правят подозиран патогенетичен фактор в множество кожни заболявания като кожен рак, автоимунни и инфламаторни кожни заболявания. Всички гореизложени факти дават основание да се изследва серумния витамин Д при пациентите с обострен себореен дерматит. Само в едно клинично изследване на коморбидността при пациенти с алопеция ареата, в което контролната група е съставена от 172 пациенти със себореен дерматит се споменава, че витамин Д дефицит е установен при 12,79% от пациентите в контролната група. В публикацията не е споменат точният подбор на пациенти със себореен дерматит, дали пациентите са били с клинично изявено заболяване както и сезона на изследването (Conic RZ. et al., 2017). Ето настоящото проучване може да се разглежда като първото изследване на витамин Д статуса при пациенти с обострен себореен дерматит. Интерперетацията на

получените резултати в контекста на достъпната научна литература се затруднява и от различните гранични стойности за витамин Д дефицит и недостатъчност, които приемат различните автори. Група от 25 известни изследователи на витамин Д препоръчва серумна концентрация на 25(ОН)Д да бъде най-малко над 30ng/ml (75nmol/L) за да се осигурят оптимални здравни последици (Souberbielle J-C et al. 2010). Серумните нива под 30ng/ml (75nmol/L), могат да бъдат разглеждани като недостатъчни, а под 20ng/ml като дефицит на витамин Д (Binkley N.et al.,2010). Същите гранични стойности за дефицит, недостатъчност и оптимални нива са възприети и от Американската ендокринологична асоциация (Holick MF. et al.,2011). Въпреки че в Европа витамин Д дефицита е по-рядък, се съобщава за серумни нива под 20 ng/ml(50nmol/L) в 40-80% от населението (Lips R.,2010). Тъй като липсва проучване на витамин Д статуса на българската популация обхващащо четирите сезона можем да сравним получените от нас резултати за дефицит на витамин Д с тези от крос-секционно изследване на витамин Д статуса обхващащо 6631 индивиди за периода януари 2012 до август 2014 година проведено в Румъния, като се отчете факта, че тя е разположена между 43,4 и 48,15 градуса северна ширина, което определя по-неблагоприятен витамин Д статус на населението спрямо българската популация (Chirita-Emandi A . et al.,2015). Това изследване показва нива под 30ng/ml при 67% от популацията през зимното и 54,9% през лятното полугодие (виж фигура 12). Изследването на пациенти със себореен дерматит от всички сезони показва, че дефицит и инсуфициенция се намират при 87,3% от проучените субекти. Особено изразена е недостатъчността на витамин Д при пациентите от женски пол, където оптимални нива на серумен 25 (ОН) Д се установяват в едва 4,1% от изследваните. При мъжете със стойности над 30 ng/ml са 19,7%, като останалите 80,3% показват инсуфициенция или дефицит на витамин Д . Тези резултати дават основание да се допусне, че при обострен себореен дерматит се намира значително по-чест дефицит на серумен витамин Д.



Фигура 12 (Chiriti- $\square$ mandi et al. 2014)

Проведеното от Борисова  $\square$ -М. и съавт. през 2012 година проучване на витамин Д статуса на българската популация обхваща голям брой индивиди, но се отнася за месеците декември-февруари, когато е и очаквано най-ниското ниво на синтез на витамин Д в нашите географски ширини. То показва достатъчни стойности на серумен 25(ОН)Д (над 20 ng/ml) при 24,2% от изследваните субекти, като намира дефицит (дефиниран като ниво под 10ng/ml) при 21,3% и недостатъчност (под 20 ng/ml)при 54,5% от проучените 2032 субекти . С цел сравнение с тези данни, разпределихме изследваните през зимното полугодие пациенти със себореен дерматит (49 лица), според същите гранични концентрации на 25(ОН)Д. В таблица 29 е показана честотата на витамин Д дефицит през зимното полугодие при здрави индивиди и пациенти със себореен дерматит.

Серумен 25(ОН)Д	Пациенти със себореен дерматит Зимно полугодие	Здрава популация Борисова и съавт. (2013)
<10ng/ml	14,3 %	21,3 %
<20ng/ml	91,8 %	75,8 %

Таблица 29 Относителен дял на дефицит и тежък дефицит при здравата българска популация и пациентите със себореен дерматит изследвани през зимното полугодие.

Резултатите от настоящото проучване дават основание пациентите с обострен себореен дерматит да бъдат разглеждани като рискова група

за влошен витамин Д статус. С оглед на множеството здравни последствия от витамин Д дефицита предлагаме насочено изследване на серумен 25 (ОН)Д при тези пациенти.

В научната литература се съобщава за множество фактори на околната среда, които влияят върху нивото на серумен витамин Д. Такива са: географската ширина, сезона, време от деня, метеорологичните условия, замъсяването на въздуха, отразяващите повърхности и други. Произтичащите от индивидуалните особености на субектите фактори включват: хронични заболявания, възраст, затлъстяване, кожен фототип. Някои от публикуваните изследвания, включително това на Борисова и съавт. (2016) съобщават за статистически значими разлики в нивата на витамин Д между половете. Ето защо проучихме значението на пола, възрастта, ИТМ, фототип и сезона на изследване върху нивата на серумен витамин Д при пациентите със себореен дерматит.

## **Пол**

При жените се установява средната стойност на серумен 25 (ОН)Д по-ниска от тази на мъжете (17,74 и 20,75 съответно) , като разликата достига статистическа значимост ( $t = -1,71$ ;  $p = 0,09$ ). Настоящото проучване не намира статистически значима разлика между половете, както при пациентите с дефицит на серумен витамин Д ( $t = 0,59$ ;  $p > 0,2$ ), така и при инсуфициенция на серумен витамин Д ( $t = 1,53$ ;  $p > 0,1$ ). В изследването по сезони, средните стойности на серумен витамин Д при жените са по-ниски спрямо тези на мъжете с изключение на месец август, когато се намира обратното съотношение. От данните може да се заключи, че пациентките с обострен себореен дерматит са по-предразположени към ниски стойности на серумен витамин Д, без да бъдат по-застрашени от мъжете от развитие на витамин Д дефицит.

## **Възраст**

Разгледани по възраст, само пациентите в две от възрастовите групи при мъжете (<30 и 51-60г) показват средна стойност на серумен витамин Д над граничните за дефицит 20ng/ml. Прави впечатление, че при жените най-ниска е средната стойност на серумен витамин Д във възрастовата група 41-50 години, следвана от тази под 30 години. При мъжете от друга страна най-ниска е средната стойност на витамин Д при пациентите над 60 години следвана от стойността при и пациентите между 41 и 50 години. Тези данни корелират с

изследването на тежестта и честотата на рецидивите при себореен дерматит, което установява че възрастовата група 41-50 години показва най-висок ИТ и честота на рецидиви. Тези резултати ни карат да допуснем, че по-тежкото протичане на себорейния дерматит може отчасти да се дължи на по-ниските серумни нива на витамин Д.

### **Фототип**

Още през 1982 г Clemens et al.(1982) намират че пигментираните кожи произвеждат значително по-малки количества вит Д при еднаква UV експозиция. В изследване на Hakim O. et al.(2016) се заключава че, началната стойности на серумен витамин Д е определяща за интензитета на индуцирания витамин Д синтез, а не расата или фототипа на изследваните.

Malvy D. et al.(2000) съобщават, че витамин Д статуса не е свързан с фототипа. Допуска се, че по-ниските нива на серумен вит Д при по-светлите кожи е свързан с тяхното поведение за излагане на слънце.

Настоящото проучване не установява статистическа значимост в разликите на нивото на серумен витамин Д при пациенти със себореен дерматит между отделните фототипове ( $\chi^2$  N=V; PostHoc Scheffe test:  $p=0,61$ ). Най-висок е относителния дял на витамин Д дефицит сред тези от втори фототип (88 % ) следван от четвърти ( $t=0,98$ ;  $p>0,3$ ) и трети фототип ( $t=1,63$ ;  $p>0,1$ ). Пациентите с най-светла кожа имат и най-ниска средна стойност на серумен 25 (ОН)Д. Може да се допусне, че този феномен се дължат на препоръката към хората с по-светла кожа да използват слънчезащитни продукти, които доказано намаляват количеството витамин Д образуван в кожата. Резултатите от това изследване корелират и с проучването на връзката между тежест на клинична изява на себореен дерматит и фототип на пациентите, което установява, че пациентите със светла кожа имат най-висок ИТ в сравнение с другите фототипове. Вероятно, поне отчасти, по-тежкото протичане на себорейния дерматит при пациентите от втори фототип се дължи на ниските им серумни нива на витамин Д.

### **ИТМ**

Carlin A. et al.(2006) и Goldner W. et al. (2008) установяват, че пациентите с болестно затлъстяване имат ниски нива на серумен витамин Д и често показват вторичен хиперпаратиреоидизъм. Последващи проучвания доказват, че серумните нива на серумните 25 (ОН)Д намаляват пропорционално с увеличаването на ИТМ и че индивидите със затлъстяване обикновено имат ниски сезонни

вариации на серумните 25 (ОН)Д концентрации и често не достигат стойност от 30ng/ml дори през лятото (Ernst et al. 2009; Lagunova et al. 2009).

Настоящото изследване при пациентите със себореен дерматит не установява статистически значима разлика в средните нива на серумен витамин Д между пациентите от трите групи ИТМ (<25, 25-30 и >30) ( $p>0,05$ ). Пациентите с ИТМ над 30 в проучването показват по-високи средни стойности на серумния 25 (ОН)Д и при двата пола. Ето защо може да се заключи, че дефицитът, установен при пациентите с обострен себореен дерматит не зависи от телесната им маса.

### Серумен витамин Д според сезона на изследване

При географски ширини над 40 градуса голяма част от УВ лъчите се абсорбират от озоновия слой заради големия ъгъл на слънчевия зенит, ето защо серумните нива на витамин Д варират според сезона.

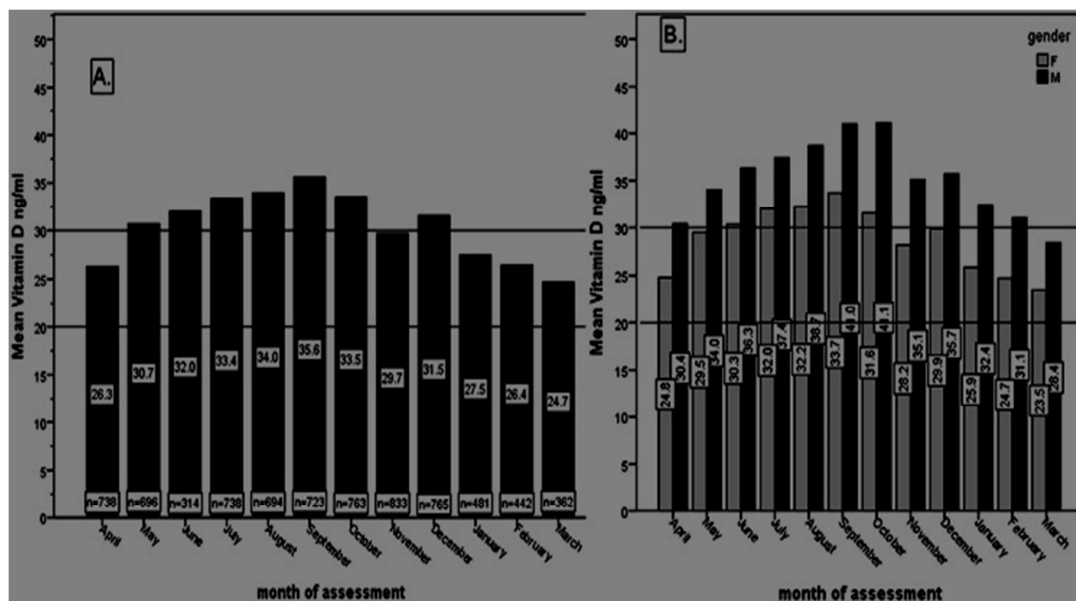
Проучването на Борисова и съавт. (2016) върху сезонната динамика на серумните нива на витамин Д показва значителни вариации на този показател в българската популация. Пациентите със себореен дерматит показват средни нива на серумен витамин Д под 30 ng/ml през всички месеци от годината. От май до септември средните нива на 25(ОН)Д все пак надхвърлят граничните за дефицит 20ng/ml, но не достигат оптимални стойности (фигура 13).



Фигура 13

Получените данните може да бъдат сравнени с проучването на витамин Д статуса на здрави субекти в Румъния, което показва средни стойности на 25(ОН)Д над граничните 30ng/ml през всички месеци от

годината с изключение на януари, февруари, март и април (виж фигура 14).



Фигура 14 Chirita-mandi et al. (386)

Дори през зимните месеци средните нива на серумен витамин Д на изследваните здрави индивиди е над граничните за дефицит 20ng/ml. През същите месеци средните стойности на изследваните от нас пациенти варират между 14,73 и 19,2 т.е. под приетата граница за дефицит. От така направеният анализ на данните можем да се заключи, че пациентите със себореен дерматит показват инсуфициенция и дефицит на серумен витамин Д независимо от сезона.

Сатистическата обработка на получените резултати не установява значими разлики в нивата на серумния витамин Д между отделните месеци на изследване ( $\chi^2$ ; PostHoc Scheffe test:  $p > 0,05$ ). Не се установява и статистически значима разлика в средните стойности на серумен витамин Д между двата пола за всеки от проучените месеци ( $p > 0,05$ ; Independent Samples t-test).

От друга страна както мъжете ( $t = -3,9$ ;  $p < 0,0001$ ), така и жените ( $t = -3,6$ ;  $p = 0,001$ ), които съобщават за сезонно влошаване на заболяването показват значително по-ниски нива на серумен витамин Д (Independent Samples t-test). Тази находка корелира и с установената при клинично-епидемиологичния анализ връзка между сезонното влошаване на заболяването и по-висока честота на рецидиви и индекс на тежест на заболяването. Следователно сезонното влошаване при пациентите със себореен дерматит вероятно поне отчасти да се дължи на ниските серумни нива на витамин Д.

Обсъждането на ролята на витамин Д при дерматологичните

заболявания поставя въпроса дали дефицита допринася в патогенезата на заболяването или е следствие на хроничните инфламаторни процеси. Това прави необходимо изследване на корелацията между нивото на витамин Д и тежестта на клиничната изява, честотата на рецидивите и давността на заболяването.

Пациентите с инсуфициенция и дефицит на серумен витамин Д показват отрицателна, статистически значима корелационна зависимост ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,0001$ ) между нивото на серумен витамин Д и индекс на тежест на заболяването. От друга страна между нивата на серумен витамин Д и честота на рецидивите за цялата извадка се установява положителна, умерена, статистически значима корелация ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,0001$ ).

Анализът на връзката между ниво на серумен 25(ОН)Д и давност на себорееен дерматит не намира статистически значима корелация между двата показателя. Следователно давността на кожното заболяване не може да служи като показател по който може да се предвиди нивото на серумен витамин Д при пациентите със себорееен дерматит.

Според скорошен системен обзор включващ 290 проспективни кохортни и 172 рандомизирани проучвания на физиологичните параметри свързани с риска от заболяване или инфламаторния статус и нивата на серумен витамин Д, като еднозначен факт се приема, че витамин Д дефицита е маркер на влошено здраве независимо дали е причина за заболяването или негова асоциация (Autier P. et al., 2014). Множеството здравни последствия от ниските серумни нива на витамин Д правят необходимо повишеното внимание на клиницистите от различни медицински специалности за установяване на витамин Д статуса при рисковите групи пациенти. Резултатите от настоящото проучване показват, че при пациентите със себорееен дерматит може да се очаква влошен витамин Д статус. Ето защо предлагаме насоченото изследване на серумен 25 (ОН)Д при пациентите с обострен себорееен дерматит, особено тези със сезонно влошаване на оплакванията. То би спомогнало да се открие евентуален дефицит и да се предложи на пациентите адекватна субституция с оглед на множеството здравни последствия от недостатъчността на витамин Д.

## **Терапевтични изследвания**

Локалния витамин Д и неговите аналози се използват при лечение на над 20 дерматози (таблица 30).



Дерматоза	Публикация
Витилиго	Kumaran M, Kaur I, Kumar B. Effect of topical clacipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 269-73.
Псориазис	Ashcroft DM, Po AL, Williams HC et al. Systemic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. Br Med J 2000; 320: 963-7.
Ихтиоза	Lucker GP, Van de Kerkhof PC, Van Dijk MR, Steijlen PM. Effect of topical calcipotriol on congenital ichthyoses. Br J Dermatol 1994; 131: 546-50
Морфея	Koeger AC, Rozenberg S, Fautrel B. Effectiveness of topical calcipotriol for localized scleroderma. J Rheumatol 1999; 26: 239-40.
Еритема ануларе центрифугум	Gniadecki R. Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. Br J Dermatol 2001; 146: 317-9.
Екстрагенитален лихен склероатрофикус	Kreuter A, Gambichler T, Sauermann K et al. Extragenital lichen sclerosus successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. Br J Dermatol 2002; 146: 332-3
Пруриго нодуларис	Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of prurigo nodularis. Arch Dermatol 2000; 136: 807-8.
Лихен амилоидозус	Khoo BP, Tay YK, Goh CL. Calcipotriol ointment vs. betamethasone 17-valerate

	ointment in the treatment of lichen amyloidosis. Int J Dermatol 1999; 38: 539-41
Питириазис рубра pilaris	Van de Kerkhof PCM, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. Br J Dermatol 1994; 130: 675-8.
Булозна ихтиозиформена еритродермия	Bogenrieder T, Landthaler M, Stolz W. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma: safe and effective topical treatment with calcipotriol ointment in a child. □cta Derm Venereol 2003; 83: 52-4.
Синдром на Нетертон	Godic A, Dragos V. Successful treatment of Netherton's syndrome with topical calcipotriol. Eur J Dermatol 2004; 14: 115-7.
Дисеминирана повърхностна актинична порокератоза	Harrison PV, Stollery N. Disseminated superficial actinic porokeratosis responding to calcipotriol. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 95.
Болест на Дарие	Simonart T, Peny MO, Noel JC, Dobbeler GD. Topical calcipotriol in the treatment of Darier's disease. □ur J Dermatol 1996; 6: 36-8.
Акантозис нигриканс	Lee HW, Chang SE, Lee MW et al. Hyperkeratosis of nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. J □m □cad Dermatol 2002; 46: 131-3.
Болест на Гровър	Miljkovic J, Marko PB. Grover's disease: successful treatment with acitretin and calcipotriol. Wien Klin Wochenschr 2004; 116: 81-3.
Болест на Флегел	Metze D, Lubke D, Luger T. Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease) – a complex disorder of epidermal differentiation with good response to a synthetic vitamin D3

	derivative. Hautarzt 2000; 51: 31-5.
Болест на Гужеро-Карто	Bayramgurler D, Apaydin R, Bilen N, Muezzinoglu B. Confluent and reticulate papillomatosis: response to topical calcipotriol. J Dermatol Treat 2000; 11: 109-11.
Вирусни брадавици	Labandeira J, Vazquez-Blanco M, Paredes C et al. Efficacy of topical calcipotriol in the treatment of a giant viral wart. Pediatr Dermatol 2005; 22: 375-6.
Лихен планус	Theng CT, Tan SH, Goh CL et al. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. J Dermatol Treat 2004; 15: 141-5
Актинични кератози	Smith JV, Cox S, Blokx WA, Van de Kerhof PC et al. Actinic keratosis in renal transplant recipients do not improve with calcipotriol cream and alltrans retinoic acid cream as monotherapies or in combination during a 6-week treatment period. Br J Dermatol 2002; 147: 816-8.
Левкоплакия	Femiano F, Gombos F, Scully C et al. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. Int J Oral Maxillofac Surg 2001; 30: 402-6.
Себорейни кератози	Mitsubishi Y <sup>1</sup> , Kawaguchi M, Hozumi Y, Kondo S. Topical vitamin D3 is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. J Dermatol. 2005 Jun; 32(6):420-3.
Други	Lee IW, Ahn SK, Choi EH. Inflammatory linear verrucous

	<p>epidermal nevus arising on a burn scar. <i>Acta Derm Venereol</i> 1999; 79: 164-5.</p> <p>Fernandez-Vozmediano JM, Armario- Hita JC, Gonzalez-Cabrerizo A. Sjogren-Larsson syndrome: treatment with topical calcipotriol. <i>Pediatr Dermatol</i> 2003; 20: 179-80.</p> <p>Lucker GP, Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical calcipotriol in the treatment of epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vorner. <i>Br J Dermatol</i> 1994; 130: 543-5.</p> <p>Mizuno Y, Suga Y, Hasegawa T et al. A case of peeling skin syndrome successfully treated with topical calcipotriol. <i>J Dermatol</i> 2006; 33: 430- 2.</p>
--	---

Таблица 30 Публикации отнасящи се до приложението на локален витамин Д и аналози на витамин Д при различни дерматози.

Изследванията на приложението на локален витамин Д и негови аналози върху лезии на себореен дерматит са няколко. През 1998 година колектива на Kowalzik L. et al.(1998) съобщават в *Journal of Dermatological Treatment* за отличен терапевтичен ефект от разтвор и крем съдържащ калципотриол, като при шест от изследваните пациенти лечението е било спряно на осмия ден от приложението, тъй като се е постигнало пълно обратно развитие на клиничните находки по кожата. През 2001 година в същото списание английски изследователи публикуват резултати от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване на 40 пациенти с лицеви лезии на себореен дерматит. Те съобщават за подобрене при един от пациентите приложили локален калципотриол в сравнение с осем пациенти които са се повлияли положително от приложението на плацебо-вехикулум (Adnitt JB .et al.,2001). През 2001 в списанието на Европейската академия по дерматология и венерология, Basak Y. et al.(2001) също съобщават за добър терапевтичен ефект от приложението на калципотриол при лечение на себореен дерматит на скалпа (117).

Настоящото проучване е първото при което се прилага локален холекалци-ферол разтворен в средноверижни триглицериди при

себореен дерматит на лицето. Приложението на 1200 IU холекациферол дневно води до статистически значимо подобрение на клиничните изяви на себореен дерматит по лицето при 92,7% от изследваните пациенти. Тъй като седем от пациентите с подобрение съобщават за рецидив в рамките на 30 дни след спиране на локалните апликации, може да се допусне, че локалния холекациферол няма противорецидивен ефект и би могъл да служи само за овладяване на клиничните прояви при екзацербация. Ограничение на това изследване е, че не е плацебо-контролирано. Въпреки това резултатите са многообещаващи и могат да бъдат основа на по-мощно проучване на терапевтичния ефект на локалния холекациферол, който може да бъде алтернатива на използваните рутинно кортикостероиди и калциневринови инхибитори, при овладяването на обострянията на себорейния дерматит. Като основно предимство на холекациферола пред другите най-често използвани локални средства за лечение на себореен дерматит може да се изтъкне липсата на странични ефекти с изключение на евентуална локална иритация описана при приложението на витамин Д аналози. За подобна нежелана реакция съобщава само един от изследваните пациенти със себореен дерматит. Собствените резултати дават основание да се допусне, че локалният холекациферол може да бъде безопасна алтернатива на досега прилаганите средства за лечение на себореен дерматит.

Според резултатите от проучването на витамин Д статуса при пациенти с обострен себореен дерматит, ниските стойности на серумен витамин Д могат да допринесат за по-тежко протичане и по-висока честота на рецидиви на заболяването. Тези данни правят целесъобразно проучването на противорецидивния ефект от субституирането на витамин Д дефицита. В достъпната литература не се намират данни за влияние на витамин Д приема върху протичането на себореен дерматит. Подобни проучвания са провеждани при пациенти с атопичен дерматит. Първото такова намира, че едномесечния прием на 1000IU витамин Д дневно води клинично и статистическо подобрение в тежестта на атопичния дерматит (Camargo CA. Et al., 2014). Две подобни проучвания са проведени при деца с атопичен дерматит от 1 до 18 години като използваните дневни дози на витамин Д са 1600IU за два месеца и 2000IU за 4 седмици (Čmestejani M. Čt al., 2012; Udompataikul M. Čt al. 2015). Те установяват значително подобрение на индексите на тежест на заболяването, като при второто изследване се установява и обратна корелация между серумните нива на витамин Д и колонизацията на кожата със *Staphylococcus aureus*.

Настоящото проучване на противорецидивния ефект от суплементирането с перорален холекациферол при пациенти със

себореен дерматит показва статистически значима разлика в честотата на рецидивите преди и след субституцията с вит Д в цялата извадка на пациенти ( $p=0,005$ ). Факта че пациентите които са нямали намаление в честотата на рецидивите на себореен дерматит по време на субституирането имат по-висока начална средна стойност на серумен витамин Д също е в полза на хипотезата за добър антирецидивен ефект от витамин Д суплементирането.

Ограничение на това изследване е липсата на група третирана с плацебо, както и факта, че данните за честотата на рецидивите преди суплементирането са изцяло анамнестични. Въпреки това може да заключим, че получените резултати са убедителни и дават основание за по-мощни проучвания на ефекта от оралното приложение на витамин Д при пациенти със себореен дерматит.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-епидемиологичното изследване на пациенти с обострен себореен дерматит установява най-висока заболяемост на младата възраст и при двата пола (под 30 години), като при мъжете се намира и слабо повишаване на заболяемостта над 60 години. В съгласие с резултатите от повечето отнасящи се към същият проблем проучвания мъжкият пол е засегнат в по-висок процент от женският, като мъжете показват и по-тежка клинична изява на заболяването оценена чрез създадения за целта на изследването индекс на тежест на заболяването. Най-високи средни стойности на този индекс се установяват при пациентите във възрастовата група 41-50 години независимо от пола без разликите между изследваните възрастови групи да достигат статистическа значимост. Тези данни корелират с намерените при анализа на витамин Д статуса най-ниски средни стойности на серумен витамин Д в същата възрастова група. Следва да се допусне, че влошеният витамин Д статус може да бъде една от причините за по-тежка клинична изява на заболяването.

Не се намира корелация между възрастта на първа изява и тежестта на клиничните изяви и честотата на рецидивите на себорейния дерматит. Не се установяват и значими разлики в разпределението по индекс на телесна маса и фототип между групата на пациентите със себореен дерматит и подобна по възрастово-полова структура група здрави контроли.

Анализът на данните за локализация на болестните изменения при себореен дерматит установява най-висока честота на засягане на скалпа, (74,7%). Намират се и известни полови различия в ангажирането на различни зони от кожата, като при жените по-често е засягането на външния слухов канал, ретроаурикуларните гънки и големите гънки на тялото, а при мъжете- лицето и интерскапуларната област.

Анамнеза за наследствена обремененост дават 43% от проучените пациенти, като те показват по-ранно начало и по-висока честота на рецидивите независимо от пола, като резултатите не достигат статистическа значимост.

Зимно влошаване на заболяването се намира при 43,6% от изследваните пациенти със себореен дерматит. Те показват по-ранно начало на заболяването и при двата пола, както и значително по-високи средни стойности за ИТ и честота на рецидиви. Анализът на витамин Д статуса установява, че пациентите при които се намира сезонно влошаване на заболяването имат значително по-ниски средни нива на 25(ОН)Д. Тъй като зимата е сезона, в който се очаква влошаване на витамин Д статуса и в цялата българска популация може

да се допусне, че поне частично влошаването на себорейния дерматит през този сезон може да се дължи на понижото серумно ниво на витамин Д. Ето защо вярваме, че изследването на серумен 25 (ОН)Д при пациентите със себорееен дерматит, които съобщават за сезонно влошаване на заболяването е необходимо и целесъобразно.

Проучването на кожната коморбидност при пациентите със себорееен дерматит не установява по-висока честота на други *Malassezia*-свързани заболявания. От друга страна се намират значително по-висока честота на алоpecia areata и причинени от човешки папиломавируси екстрагенитални лезии спрямо двете контролни групи. Тъй като в литературата се съобщава за влошен витамин Д статус при пациентите с алоpecia areata, а за появата на брадавици по кожата основна роля играе вроденият имунитет на кожата, за който в последните години се доказва че пряко се регулира от витамин Д, може да се допусне, че витамин Д дефицита може да бъде една от причините за тази по-честа асоциация.

Интересна находка от изследването на кожната коморбидност при пациентите със себорееен дерматит е установената повишена честота на рядко заболяване като параспориазис малки плаки (4 от всички изследвани 225 пациенти). Този резултат дава основание за последващо по-задълбочено проучване на асоциацията на двете състояния.

Проучването на витамин Д статуса при пациенти с екзацериран себорееен дерматит показва висока честота на витамин Д дефицит независимо от сезона в който са изследвани пациентите. Не се намира статистически значима корелация между нивото на серумен 25(ОН)Д и възрастта, пола, сезона, индекса на телесна маса и фототипа на проучените пациенти. Следва да се допусне, че дефицитът на серумен витамин Д при пациентите със себорееен дерматит се определя от други, неизвестни засега фактори. Нивата на серумен 25(ОН)Д статистически значимо корелират с тежестта на клинична изява и честотата на рецидивите на заболяването. От друга страна не се намира пряка зависимост между давността на себорейния дерматит и нивото на серумен витамин Д. Следователно може да се приеме, че влошеният витамин Д статус са една от причините за по-тежкото протичане и по-честите обостряния на заболяването.

Установеният чест дефицит на витамин Д при пациенти със себорееен дерматит и статистически значимата корелация между нивото на 25(ОН)Д и честотата и тежестта на обострянията на състоянието дават основание да се проучи терапевтичният ефект от приложението на витамин Д.

Според настоящото изследване, локалното приложение на холекалциферол разтворен в средноверижни триглицериди в доза 1200



IU дневно води до статистически значимо подобрене на клиничните изяви на себореен дерматит по лицето при 92,7% от изследваните пациенти. Ограничение на това проучване е, че не е плацебо-контролирано. Въпреки това получените резултатите могат да послужат за основа на по-машабно проучване на лечебния ефект на холекалциферола, като безопасна алтернатива на прилаганите досега локлани терапевтични средства.

Тримесечното суплементиране с перорален холекациферол в доза 1600IU води до статистически значимо намаление в честотата на рецидивите на себореен дерматит. Въпреки липсата на контролна група третирана с плацебо, както и факта, че данните за честотата на рецидивите преди суплементирането са изцяло анамнестични, получените резултати дават основание за по-нататъшни проучвания. Витамин Д субституирането може да бъде както важно допълнение към лечението на себорейния дерматит, така и профилактична мярка за намаляване на риска от някои ендокринни, автоимунни и неопластични заболявания при същите пациенти.

## **ИЗВОДИ**

### **Изводи от клинико-епидемиологичното изследване**

1. Най-висока е заболяемостта от себорейен дерматит на възрастта под 30 години, като мъжкият пол е засегнат в по-висок процент от женският. Мъжете показват по-тежко протичане и по-ранно начало на заболяването, като се установява, слаба зависимост на тежестта на клиничните изяви и честотата на рецидивите от възрастта на първа проява на себорейния дерматит.
2. Скалпа е най-честата локализация на себорейния дерматит (74,7%), следван от лицето, което е засегнато в 49,8% от пациентите. Намират се и полови различия в ангажирането на различни зони от кожата.
3. Не се установяват значими разлики в разпределението по индекс на телесна маса и фототип между изследваните субекти със себорейен дерматит и контролната група.
4. За наследствена обремененост съобщават 43% от изследваните пациенти. Те показват по-ранно начало на заболяването и по-висока честота на рецидивите, но не се установява статистическа значимост на намерените разлики.
5. Анамнестични данни за зимно влошаване на себорейния дерматит дават 43,6% от изследваните пациенти. Те показват по-ранно начало на заболяването и при двата пола, както и значително по-високи средни стойности на индекс на тежест и честота на обостряния.
6. Проучването на кожната коморбидност не установява по-висока честота на други *Malassezia*-свързани заболявания. Намират се значително по-висока заболяемост от алоpecia areata и причинени от човешки папиломавируси екстрагенитални лезии при пациентите със себорейен дерматит спрямо двете контролни групи. Може да се допусне, че витамин Д дефицита е една от причините за тази по-честа асоциация. Намерена е повишена честота на рядко заболяване като парасориазис малки плаки при пациентите със себорейен дерматит (4 от 225 пациенти).

### **Изводи от анализа на витамин Д статуса**

7. Установява се висока честота на витамин Д дефицит при пациентите с обострен себорейен дерматит, независимо от сезона. Следователно те може да се разглеждат като застрашена от витамин Д недостатъчност група от населението при която е целесъобразно

насоченото изследване на серумен 25(ОН)Д.

8. Анализът на данните не показва статистически значима корелация между нивото на 25 (ОН)Д и възрастта, пола, сезона, индекса на телесна маса и фототипа на проучените пациенти. Следователно дефицитът на серумен витамин Д при пациентите със себорейен дерматит се определя от други, неизвестни засега фактори.

9. Нивата на серумен 25(ОН)Д статистически значимо корелират с тежестта на клинична изява и честотата на рецидиви на заболяването. Не се намира пряка зависимост между давността на себорейния дерматит и нивото на серумен витамин Д. Тези резултати дават основание да се допусне, че витамин Д дефицита може да бъде разглеждан като една от причините за по-тежко протичане и по-чести обостряния на заболяването.

### **Изводи от терапевтичното проучване**

10. Локалното приложение на холекалциферол в доза 1200 IU дневно върху лезии на себорейен дерматит по лицето води до статистически значимо подобрене на клиничните изяви при 92,7% от изследваните пациенти. Въпреки ограниченията на това изследване, получените резултатите могат да бъдат основа на по-мощно проучване на лечебния ефект на холекалциферола, като безопасна алтернатива на прилаганите досега локални терапевтични средства.

11. Суплементирането с витамин Д води до статистически значимо намаление на честотата на рецидивите на заболяването при пациенти с честорецидивиращ себорейен дерматит и серумен 25(ОН)Д под 30 ng/ml. С оглед на множественото здравни последствия от влошения витамин Д статус, витамин Д субституирането може да се разглежда като важно допълнение към лечението на пациентите със себорейен дерматит.

## ПРИНОСИ

### Приноси с оригинален характер

1. За първи път се изследва витамин Д статуса при пациенти с обострен себорееен дерматит и влиянието на пола, възрастта, индекса на телесна маса и фототипа върху нивото на 25(ОН)Д при тези пациенти.
2. За първи път се въвежда цифрова скала за оценка на тежестта на клиничните изяви на себорееен дерматит.
3. За първи път у нас се проучва ефекта от приложението на локален холекалциферол върху лицеви лезии на себорееен дерматит
4. За първи път се изследва ефекта от суплементирането с витамин Д върху честотата на рецидивите на себорееен дерматит.

### Приноси с потвърдителен характер

1. Анализира се влиянието на фактори като пол, възраст, сезон, начало, фамилна обремененост, индекс на телесна маса и фототип върху тежестта и честотата на рецидивите на себорейния дерматит
2. Изследва се кожната коморбидност при пациенти със себорееен дерматит

### Приноси с научно-практически характер

1. Доказва се, че пациентите със себорееен дерматити имат повишена честота на витамин Д дефицит, което ги прави рискова група при която е целесъобразно насоченото изследване на серумен витамин Д.
2. Доказва се ,че локалното приложение на холекалциферол има терапевтичен ефект върху лезиите на себорееен дерматит по лицето.
3. Установява се,че витамин Д суплементирането намалява честотата на обострянията при пациенти с честорецидивиращ себорееен дерматит и установен витамин Д дефицит.

## **ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА**

### **Публикации**

1. Dimitrova J. Study of the level of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrheic dermatitis. Scripta Scientifica Medica, 2013, vol. 45 (1), pp. 75-78 –citations: 1
2. Dimitrova J. Therapeutic efficacy of local choleclaciferol in facial seborrheic dermatitis. J Dimitrova - Proceedings in ARSA- Advanced Research in Scientific Areas Volume: 5, Issue: 1, November 2016 DOI: 10.18638/arsa.2016.5.1.826
3. Dimitrova J. The effect of vitamin D supplementation on recurrences of seborrheic dermatitis. International Journal of Current Advanced Research Vol6(3)2017 Impact Factor SJIF 5,995

### **Участия в международни форуми:**

1. Dimitrova J. Patients with seborrheic dermatitis show deficit of 25 hydroxyvitamin D. EADV Istanbul Congress, 2013 e-Poster
2. Dimitrova J. Therapeutic efficacy of local choleclaciferol in facial seborrheic dermatitis. The 5th Advanced Research in Scientific Areas November, 7. - 11. 2016, [www.arsa-conf.com](http://www.arsa-conf.com)